T H E S E

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

PARIS 6

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

par

Marie-Hélène BASSANT

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS D'UNE IRRADIATION GAMMA GLOBALE NON LETALE SUR LES ACTIVITES UNITAIRES DE L'HIPPOCAMPE DORSAL DU LAPIN

Soutenue le 8 avril 1976, devant le jury composé de :

MM.	BUSER	Président
	LAGET COURSAGET NAQUET SCHERRER	Examinateurs

T H E S E

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

PARIS 6

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

par

Marie-Hélène BASSANT

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS D'UNE IRRADIATION GAMMA GLOBALE NON LETALE SUR LES ACTIVITES UNITAIRES DE L'HIPPOCAMPE DORSAL DU LAPIN

Soutenue le 8 avril 1976, devant le jury composé de :

MM.	BUSER	Président
	LAGET COURSAGET NAQUET SCHERRER	Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Il y a un moment pour tout et un temps pour tout faire sous le ciel

Un temps pour enfanter et un temps pour mourir,
Un temps pour planter et un temps pour arracher le plant ...
Un temps pour chercher et un temps pour perdre ;
Un temps pour garder et un temps pour jeter.
Un temps pour déchirer et un temps pour coudre ;
Un temps pour se taire et un temps pour parler.

L'Ecclésiaste, III, 1-2, 6-7.

J'adresse mes très sincères remerciements à

Messieurs P. BUSER, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

P. LAGET, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

J. COURSAGET, Professeur à la Faculté de Médecine (Paris VI) Chef du Département de Biologie au Centre d'Etude Nucléaire de Saclay

R. NAQUET, Directeur de recherche au C.N.R.S.

J. SCHERRER, Professeur à la Faculté de Médecine (Paris VI)

qui ont accepté, en dépit des charges multiples qui leur incombent de composer le jury de cette thèse. Présenter ce travail devant des personnalités scientifiques de haut renom est un honneur auquel je suis très sensible et j'ai retiré, à connaître leur avis sur le contenu de cette thèse, un bénéfice dont je leur sais gré.

Monsieur le Professeur LAGET, en sa qualité de directeur de thèse, m'a conseillée en de nombreuses occasions au cours de ces dernières années. Il m'a de plus tout spécialement aidée dans la rédaction de ce mémoire en s'efforçant de le rendre plus clair et plus concis. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548114_0011

La préparation d'une thèse nécessite un travail long et parfois difficile pour lequel bien des gens m'ont aidée : certains directement, d'autres à leur insu, par l'exemple de leur dynamisme, le rayonnement de leurs qualités scientifiques ou la confiance qu'ils ont bien voulu m'accorder. Qu'ils voient dans l'achèvement de ce travail le signe des remerciements qu'il me serait difficile d'adresser ici à chacun d'eux.

Pour mener à bien ce travail, j'ai trouvé au département de Protection Sanitaire du Commissariat à l'Energie Atomique les moyens matériels et financiers nécessaires à l'expérimentation et au traitement des données. Accueillie dans le laboratoire du Docteur COURT, spécialiste de recherche de radiobiologie du Service de Santé des Armées, j'ai pu profiter, dans un esprit de dialogue très franc , de ses conseils scientifiques avisés. Je le remercie très sincèrement pour la qualité des conditions de travail qu'il m'a toujours accordées et pour le climat de confiance et de liberté qu'il a su créer au sein de son équipe et dont j'ai tant bénéficié.

- : - : -

Ce travail a pu être mené à bien grâce à une bourse accordée par l'Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires.

- : - : -

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I - RAPPELS ANATOMIQUES ET STRUCTURAUX

I - ANATOMIE GENERALE DE L'HIPPOCAMPE 5

II - STRUCTURE HISTOLOGIQUE 9

A. Structure de la corne d'Ammon
B. Structure du gyrus dentatus

III - CONNEXIONS 12

A. Afférences hippocampiques

1) Afférences du champ CA_I

2) Afférences du champ CA_4

B. Efférences hippocampiques

CHAPITRE II - ACTIVITE SPONTANEE DE L'HIPPOCAMPE

I - ACTIVITE GLOBALE 18

II - ACTIVITE UNITAIRE 20

CHAPITRE III - TECHNIQUES ET METHODES

I - CHOIX ET PREPARATION DE L'ANIMAL 27

A. Choix de l'animal
B. Préparation de l'animal

II - CHOIX DES ELECTRODES 29

A. Macroélectrodes
B. Microélectrodes

III - ACQUISITION DES DONNEES CHEZ L'ANIMAL TEMOIN 30

IV - TRAITEMENT DES DONNEES 34

A. Conversion analogique-numérique
B. Analyse statistique

1) Analyse statistique ne tenant pas compte des relations d'ordre :
a. Estimateurs numériques
b. Identification de la distribution

2) Analyse statistique tenant compte des relations d'ordre :
a. Histogramme d'intervalles couplés
b. Densité d'expectative

C. Programme d'analyse

V - CLASSEMENT DES RESULTATS 52

A. Méthode
B. Modes de fonctionnement observés
C. Remarques

CHAPITRE IV - RESULTATS OBTENUS CHEZ LES ANIMAUX TEMOINS

I - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_I PENDANT L'EVEIL 76

A. Résultats généraux
B. Observations complémentaires
C. Stabilité des cellules
D. Activité spontanée des P. CA_I pendant le rythme thêta hippocampique

II - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_I PENDANT LE SOMMEIL 85

A. Résultats généraux
B. Observations complémentaires
C. Stabilité des cellules
D. Activité spontanée et type de sommeil
E. Evolution de l'activité spontanée d'une cellule passant de l'éveil au sommeil

III - RESUME COMPARATIF DES RESULTATS CONCERNANT LE CHAMP CA_I 102

IV - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_4 PENDANT L'EVEIL 104

A. Résultats généraux
B. Observations complémentaires
C. Stabilité cellulaire
D. Activité spontanée des P. CA_4 pendant le rythme thêta hippocampique

V - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_4 PENDANT LE SOMMEIL 109

A. Résultats généraux
B. Observations complémentaires
C. Stabilité cellulaire

VI - RESUME COMPARATIF DES RESULTATS CONCERNANT LE CHAMP CA_4 III

A. Evolution des caractéristiques de l'activité spontanée des P. CA_4 en fonction du niveau de vigilance
B. Comparaison des champs CA_I et CA_4

Page

VII - DISCUSSION II5

A. Méthodes et techniques

1) Choix de la préparation
2) Traitement des données

B. Résultats

1) Rappels des observations antérieures
2) Modes de fonctionnement cellulaires
3) Stabilité cellulaire
4) Activité unitaire et vigilance
   a. Modification de l'activité unitaire pendant la veille et le sommeil
   b. Activité unitaire et thêta hippocampique
5) Activité unitaire du champ CA_4 et comparaison avec le champ CA_I

CHAPITRE V - EFFETS DES RADIATIONS IONISANTES SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL : POSITION DU PROBLEME

I - MODIFICATIONS DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE GLOBALE SPONTANEE I36

A. Modifications de l'électrocorticogramme

1) Résultats obtenus à faibles doses
2) Résultats obtenus pour des doses de 400 à 1 000 rads

B. Modifications de l'activité hippocampique

1) Résultats obtenus à faibles doses
2) Résultats obtenus pour des doses de 100 à 1 000 rads

III - MODIFICATIONS DE L'ACTIVITE UNITAIRE I47

CHAPITRE VI - RESULTATS OBTENUS CHEZ LES ANIMAUX IRRADIES

I - ACQUISITION DES DONNEES CHEZ L'ANIMAL IRRADIE I5I

A. Dosimétrie
B. Protocole expérimental

II - CLASSIFICATION DES RESULTATS I54

III - RESULTATS OBTENUS APRES IRRADIATION A 450 RADS I67

A. Activité spontanée des cellules pyramidales du champ CA_I

1) Résultats généraux
2) Stabilité cellulaire
3) Résumé des observations

Page

B. Activité spontanée des cellules pyramidales du champ CA_4

C. Réversibilité des effets

IV - RESULTATS OBTENUS APRES IRRADIATION A 250 RADS 195

A. Modifications du tracé électroencéphalographique
B. Activité spontanée des cellules pyramidales des champs CA_I et CA_4
C. Réversibilité des effets

V - COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS, EN FONCTION DE LA DOSE 210

CHAPITRE VII - DISCUSSION GENERALE

I - METHODES ET TECHNIQUES 212

A. Choix de la préparation
B. Irradiation
C. Méthodes d'analyse et classement des résultats

II - RESULTATS 215

A. Rappels des principaux résultats obtenus
B. Eléments d'interprétation fournis par les travaux antérieurs

1) Troubles intrinsèques à la cellule nerveuse
a. Histopathologie du neurone
b. Modifications des équilibres ioniques
c. Troubles du métabolisme
d. Rôle des médiateurs chimiques

2) Troubles extrinsèques à la cellule nerveuse
3) Modifications de l'homéostasie du milieu intérieur

a. Modifications humorales
b. Modifications de la Pa CO_2
c. Modifications neurovégétatives

III - CONCLUSIONS 233

CONCLUSIONS GENERALES 235

INTRODUCTION

Les premiers auteurs qui se sont interrogés sur les effets des rayonnements ionisants sur le système nerveux ont pris comme critère de radiosensibilité, les modifications morphologiques mises en évidence par des examens histologiques. Les lésions et nécroses dans le tissu nerveux n'apparaissant que pour des doses fortes de l'ordre du millier de rads, il fut considéré comme particulièrement radiorésistant. Cette idée prévalut jusqu'à ce que des chercheurs soviétiques en particulier NEMENOV et LIVANOV (cités par LEBEDINSKY et NAKHIL'NITSKAYA (1963) -139-) démontrent l'existence de modifications des réflexes conditionnés et de l'activité électrique cérébrale chez des mammifères exposés aux rayons X, à des doses bien inférieures à mille rads.

En se basant cette fois sur des critères fonctionnels (variations de l'activité électrique cérébrale spontanée ou évoquée, changements des comportements innés ou acquis) de nombreux travaux ont été entrepris chez le mammifère utilisant soit de faibles doses inférieures

ou égales au rad (LEBEDINSKY et al. (1958) -137-, LIVANOV et BIRYUKOVA (1958) -143-, LIVANOV et KONDRAT'EVA (1960) -144-), soit des doses plus fortes de l'ordre de quelques centaines de rads, proches de la D L 50 humaine. (POSTERNAK (1962) -193-, HENSHAW (1962) -114-, LIVSHITS (1963) -145-).

Ces travaux ont permis d'accréditer la notion de radiosensibilité du système nerveux, en mettant en évidence :

- Que le système nerveux est susceptible de répondre par des modifications fonctionnelles discrètes à de très faibles doses inférieures au rad.

- Qu'à des doses moyennes (200 à 800 rads), un ensemble de troubles se manifeste atteignant diverses fonctions (circulatoire, respiratoire, musculaire, nerveuse). A ces doses, l'électroencéphalogramme présente des modifications en fréquence et en amplitude, souvent accompagnées d'accidents isolés du type pointes ou pointes-ondes.

A la suite de ces travaux, la question s'est posée de savoir si les troubles constatés étaient dus à une action spécifique des rayonnements ionisants sur le système nerveux. Pour répondre à cette question certains auteurs ont cherché à restreindre leur champ d'observation à quelques éléments constitutifs du système nerveux et en particulier au neurone. Mais ces travaux ont été peu nombreux et leurs conclusions contradictoires. Dans le cadre d'une étude générale des effets de l'irradiation sur le système nerveux, il nous a paru intéressant d'orienter nos observations sur l'activité unitaire des

neurones de l'hippocampe dorsal enregistrée in vivo chez l'animal irradié. Le choix de la préparation et l'analyse des résultats ont été dictés par plusieurs considérations :

- le lapin a été retenu comme sujet d'expérience car nous étions en mesure d'avoir des animaux parfaitement sains, constituant un lot homogène.

- les doses adoptées pour l'irradiation (450 rads, puis 250 rads) sont des doses moyennes pour lesquelles nous avions déjà pu mettre en évidence des troubles d'ordre divers chez l'animal implanté d'électrodes de façon chronique et irradié globalement.

- les activités cellulaires spontanées ont été recueillies dans l'hippocampe dorsal, structure reconnue comme étant particulièrement radiosensible.

- les données expérimentales - suites temporelles de potentiel d'actions ayant un caractère aléatoire - ont été analysées par des méthodes statistiques, qui sont nécessaires pour traiter ce type de processus.

Afin de pouvoir mettre en évidence un effet éventuel des rayonnements ionisants sur l'activité des neurones hippocampiques, il était indispensable de connaître les caractéristiques de cette activité chez l'animal témoin. La première partie de notre travail y a donc été consacrée. Puis nous avons, en conservant les mêmes conditions d'acquisition et de traitement des données, comparé à ces résultats, ceux obtenus après irradiation.

Le plan de l'exposé reflète cette démarche : après avoir rappelé les connaissances actuelles sur l'activité unitaire spontanée de l'hippocampe, nous présentons la méthode d'acquisition et de traitement des données et les résultats qui ont été obtenus chez les animaux témoins.

Cette première partie est suivie de l'énoncé des résultats obtenus chez les animaux irradiés d'abord à 450 rads puis à 250 rads. Au cours de la discussion finale, nous avons cherché à tenir compte d'observations faites à des doses équivalentes et qui mettent en évidence des changements morphologiques ou biochimiques du système nerveux. Les modifications d'autres paramètres physiologiques contribuant au maintien de l'homéostasie du milieu intérieur ont été aussi prises en considération dans la mesure où elles nous ont paru apporter des éléments susceptibles de contribuer à l'interprétation des résultats.

CHAPITRE I

RAPPELS ANATOMIQUES ET STRUCTURAUX

I - ANATOMIE GENERALE DE L'HIPPOCAMPE

Rappelons que les rongeurs possèdent un "hippocampe dorsal" qui correspond au développement secondaire d'un repli sous-calleux de l'hippocampe. La place occupée par cette structure, volumineuse chez le lapin, peut être mise en évidence sur une coupe transversale de l'encéphale où elle apparaît en position sous-calleuse (fig. 1). Une représentation schématique du cerveau du lapin (empruntée à ANDERSEN (1971) -12-)où une partie du néo-cortex temporal et pariétal a été ôtée, montre la forme contournée de la formation hippocampique, bordée tout du long par la fimbria (fig. 2). Cette bande de substance blanche, composée en majeure partie d'efférences hippocampiques, se prolonge vers l'avant et porte alors le nom de fornix. Les fornix droit et gauche convergent et se réunissent pour former le trigone. Avant cette jonction, les fornix sont reliés

entre eux par une mince bande de substance blanche appelée psaltérium ventral ou commissure hippocampique antérieure ventrale. A l'arrière de cette commissure, les deux hippocampes dorsaux sont reliés par une autre bande de substance blanche appelée psaltérium dorsal ou psaltérium postérieur.

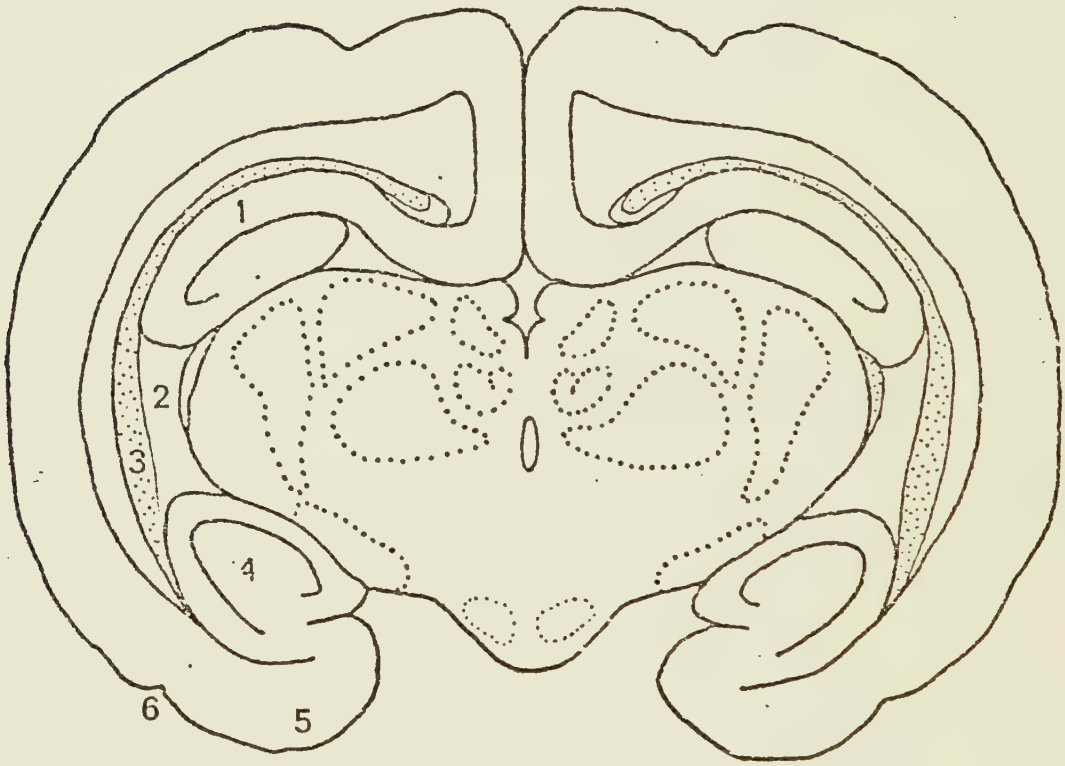
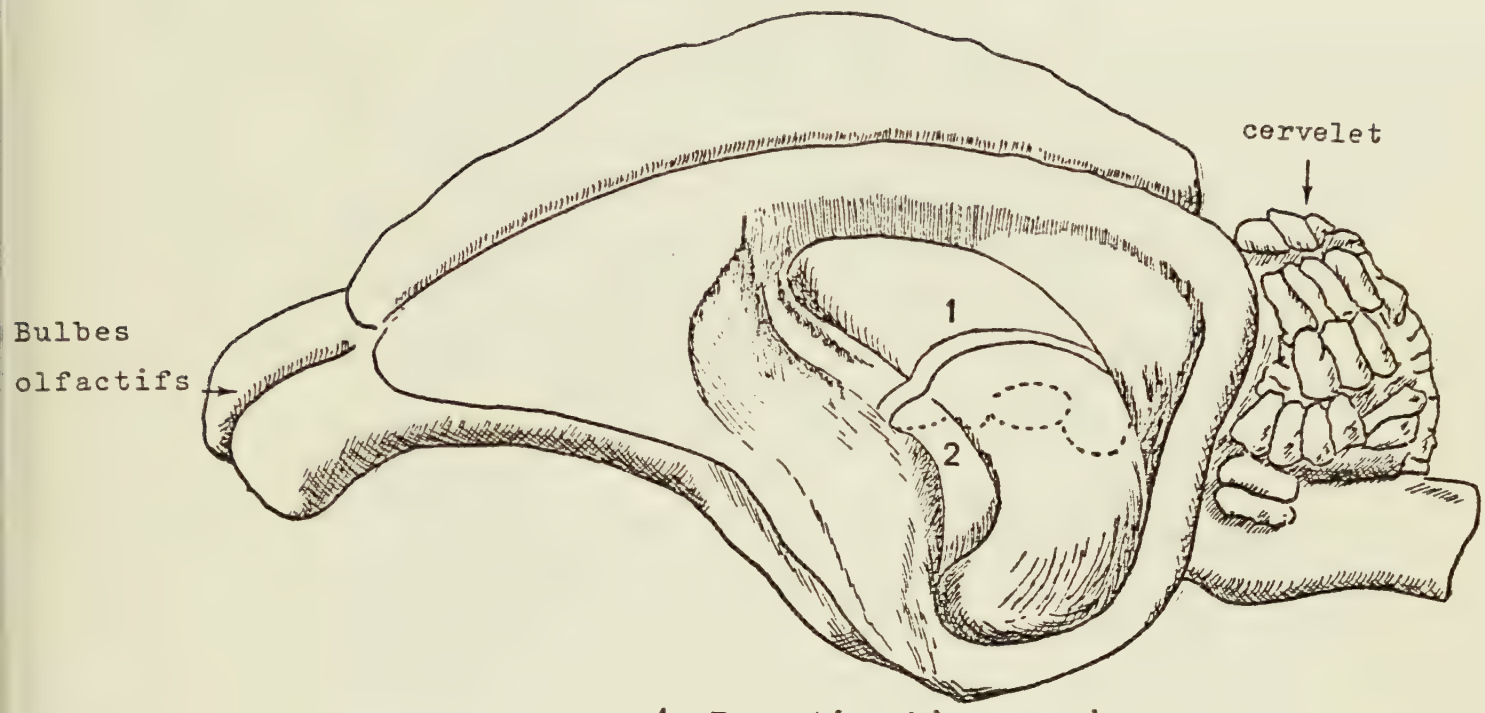


Figure 1

Représentation schématique d'une coupe transversale de l'encéphale du lapin, mettant en évidence la position occupée par l'hippocampe dorsal (2).

1. Hippocampe Dorsal
2. Fimbria
3. Ventricule latéral
4. Hippocampe ventral
5. Cortex Entorhinal
6. Fissure rhinale



1. Formation hippocampique
2. Fimbria

Figure 2

Vue latérale du cerveau du lapin après récession partielle du néocortex temporal et pariétal.

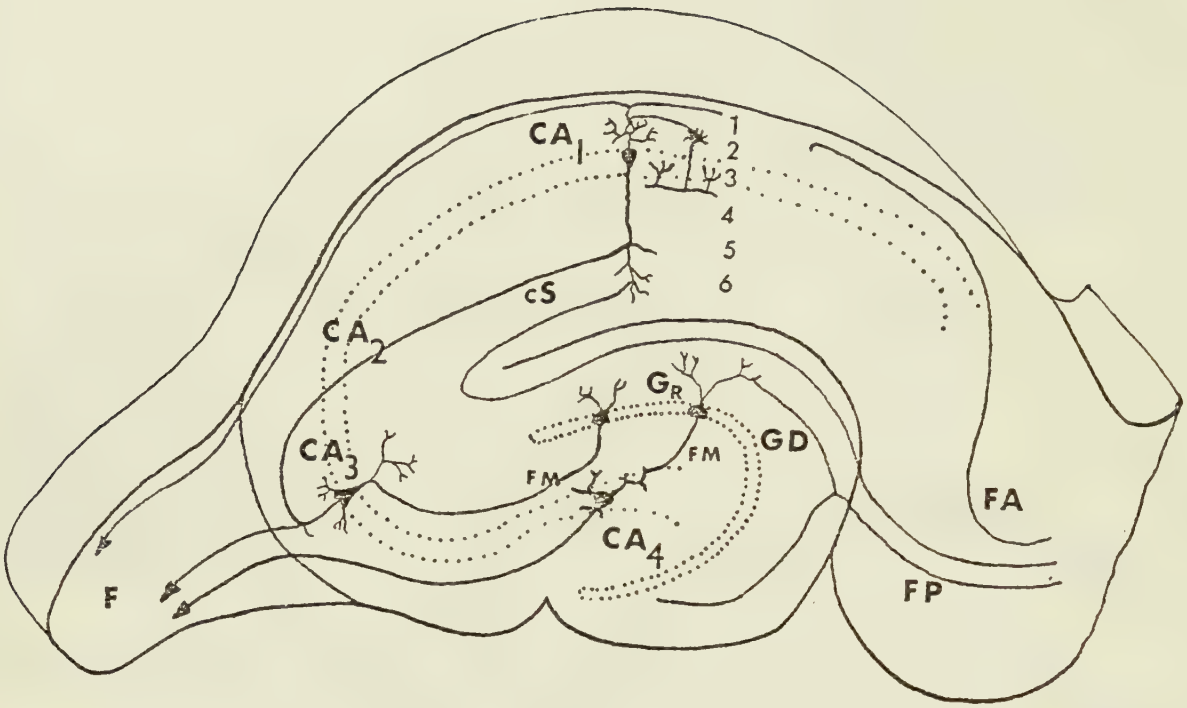


Figure 3

Coupe longitudinale de l'hippocampe dorsal

F. Fimbria
CS. Collatérale de SCHAFFER
FM. Fibre moussue
GD. GYRUS DENTATUS
FP. Faisceau perforant
FA. Faisceau alvéaire

1. Alveus
2. Stratum oriens
3. Stratum pyramidale
4. Stratum radiatum
5. Stratum lacunosum
6. Stratum moleculare

II - STRUCTURE HISTOLOGIQUE

La figure 3 présente, dans le détail, la coupe sagittale délimitée par un pointillé sur la figure 2. Sur cette coupe apparaissent les noms des régions qui constituent l'hippocampe, ceux des champs cellulaires et des diverses fibres assurant les connexions. L'hippocampe proprement dit comprend la corne d'Ammon et le gyrus dentatus (GREEN (1960) -105-), on peut voir sur la figure 3 la position respective de ces deux formations, imbriquées l'une dans l'autre.

CAJAL (1911) -35- et LORENTE DE NO (1934) -146- ont donné de la structure histologique de l'hippocampe une description précise qui sert encore de référence et à laquelle nous nous sommes reportés.

A - STRUCTURE DE LA CORNE D'AMMON

C'est un allocortex qui se compose de 2 couches de cellules, les unes polymorphes, les autres pyramidales. De part et d'autre de ces cellules s'étendent 2 couches blanches fibrillaires. C'est ainsi qu'en partant de la surface ventriculaire (voir figure 2), on trouve essentiellement :

- l'ALVEUS, couche blanche formée en profondeur des axones des cellules pyramidales et en surface de fibres pour la plupart commissurales. L'alveus se poursuit latéralement et en avant par la fimbria et le fornix.

- le STRATUM ORIENS, qui contient la couche de cellules polymorphes. Il se compose principalement des dendrites basilaires des cellules pyramidales, des fibres afférentes venant de la fimbria et de l'aire entorhinale, des termi-

naisons de fibres commissurales dont la provenance sera précisée ultérieurement. C'est là que sont situées les cellules à corbeilles. Ces petites cellules situées près du STRATUM PYRAMIDALE, envoient pour la plupart d'entre elles, leur axone à l'opposé de la surface ventriculaire. Il s'incurve dans le STRATUM RADIATUM et se rapproche des cellules pyramidales où il se ramifie en une touffe arborescente qui pénètre entre les cellules pyramidales, enserrant chacune d'elle d'un plexus très dense.

- Le STRATUM PYRAMIDALE, formé par la couche des cellules pyramidales qui peut être particulièrement dense en certains endroits. Ces cellules ont la particularité d'avoir deux arborisations dendritiques bien distinctes, l'une basale, l'autre apicale. Leur axone traverse le stratum oriens où il donne des collatérales et rejoint l'alveus.

- le STRATUM RADIATUM, constitué essentiellement des dendrites apicaux des cellules pyramidales. Avant de donner de nombreuses collatérales, les troncs des arborisations dendritiques sont parallèles les uns aux autres et grossièrement perpendiculaires au plan des couches précédentes. Des fibres afférentes d'origine commissurale ont leurs terminaisons sur les trois quarts proximaux des dendrites apicaux.

- Le STRATUM LACUNOSUM, qui contient les ramifications des dendrites apicaux et dans certaines régions, les terminaisons de fibres nerveuses qui prolongent les collatérales de Schaffer. Ces collatérales sont issues des axones de grosses cellules pyramidales dont nous préciserons l'emplacement.

- Le STRATUM MOLECULARE formé avant tout de fibres myélinisées dans sa partie supérieure et des dernières ramifi-

cations des dendrites apicaux dans sa partie inférieure.

Cette description de l'allocortex composant la corne d'Ammon est générale, mais il existe d'une région à l'autre des différences architectoniques qui ont amené les auteurs à diviser en plusieurs parties l'hippocampe dorsal. CAJAL distingue un champ supérieur (comprenant les petites pyramidales) un champ intermédiaire (au niveau de la courbure) et un champ inférieur (comprenant les grosses pyramidales). ROSE (1926) -203- compte 5 champs de H_1 à H_5 et LORENTE DE NO en délimite quatre, dénommés CA_1, CA_2, CA_3, CA_4, dont la position apparaît sur la figure 3. Nous avons retenu cette subdivision, qui est celle adoptée le plus couramment.

Les résultats que nous présentons concernent l'activité cellulaire des aires CA_1 et CA_4. Il nous a paru intéressant de retenir les champs qui présentaient le plus de différences, à la fois par leur architectonie et leurs connexions, afin de comparer leurs propriétés fonctionnelles. Les différences les plus importantes sont les suivantes :

- le champ CA_1 possède les cellules pyramidales les plus petites. Elles apparaissent rangées en 2 sous-couches, l'une superficielle et remarquablement dense, l'autre profonde avec des neurones plus dispersés. Les axones des pyramidales du champ CA_1 envoient des collatérales aux cellules en corbeille tandis que ces dernières envoient des ramifications axoniques fournies qui enserrent le soma des pyramidales (et dont le rôle sera précisé ultérieurement). Les cellules reçoivent aussi, au niveau du stratum lacunosum, des fibres de gros diamètre appelées collatérales de Schaffer, issues des axones des cellules pyramidales des champs CA_3 et CA_4.

- Le champ CA_4 possède les cellules pyramidales les plus grosses, elles ne sont plus disposées en couche, mais dispersées dans le hile du gyrus dentatus. La présence de cellules en corbeille est encore discutée dans le champ CA_4, dont les pyramidales - qui en sont émettrices - ne reçoivent pas de collatérales de Schaffer issues d'autres champs. Les épines de leurs dendrites reçoivent par contre les terminaisons des fibres moussues, provenant des cellules granulaires du gyrus dentatus. Nous verrons au paragraphe suivant que l'aire CA_1 se distingue de l'aire CA_4 par la richesse de ses connexions et nous pouvons déjà mentionner que ces champs paraissent présenter une sensibilité différente à certaines agressions, en particulier à l'anoxie.

B - STRUCTURE DU GYRUS DENTATUS

Rappelons que le stratum granulosum du gyrus dentatus contient les cellules granulaires dont les dendrites forment des ramifications rayonnantes qui partent directement du corps cellulaire. Leurs axones se dirigent vers les champs CA_3 et CA_4. Décrits sous le nom de "fibres moussues", ils forment des synapses axo-dendritiques sur le premier quart proximal des dendrites apicaux.

III - CONNEXIONS

L'hippocampe est en relation avec son homologue contralatéral et avec de nombreuses régions sous-corticales (Diencéphaliques et mésencéphaliques) ou corticales, ces liaisons sont assurées par des afférences et efférences complexes et dans certains cas encore discutées qui font relais dans l'aire entorhinale et le septum. Nous décrirons simplement celles qui concernent les champs CA_1 et

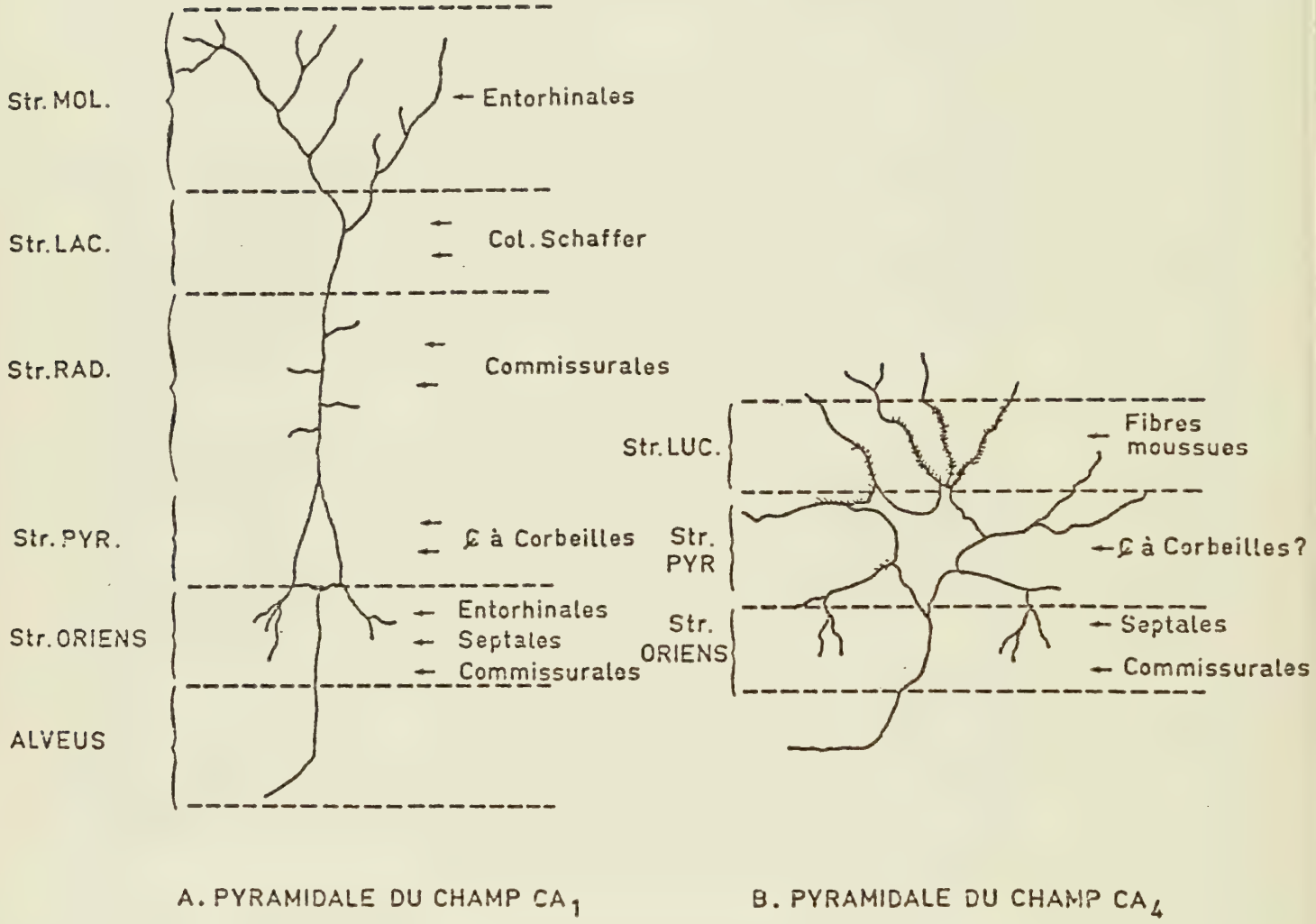
CA_4 et que nous serons conduits à citer au cours des chapitres suivants.

A - AFFERENCES HIPPOCAMPIQUES

1) Afférences du champ CA_1

Les emplacements où arrivent les afférences d'origine diverse sur la cellule pyramidale ont pu être établis assez précisément et nous en donnons (figure 4 A) une représentation schématique sur laquelle on peut voir que les pyramidales du champ CA_1 reçoivent des afférences provenant des régions entorhinales et présubiculaires homolatérales, par l'intermédiaire du faisceau alvéaire (arrivée sur les dendrites basaux) et du faisceau perforant (BLACKTAD (1956) - 26-, ANDERSEN et LOMO (1966) -11-, CHRONISTER et al. (1974) -43-). Parmi les fibres constituant ce faisceau, un faible contingent arrive directement sur les dendrites apicaux, mais la majorité d'entre elles font relais dans les cellules granulaires du gyrus dentatus. L'influx gagne ensuite les pyramidales des champs CA_3 et CA_4, par l'intermédiaire des fibres moussues, puis les pyramidales du champ CA_1 par l'intermédiaire des collatérales de Schaffer.

Les afférences provenant du septum (noyaux médian et de la bandelette diagonale) empruntent la fimbria, à contre-sens, et arrivent sur les dendrites basaux (DAITZ et POWELL (1954) -53-). Certaines d'entre elles font relais dans le gyrus dentatus et l'influx gagne alors les dendrites apicaux des pyramidales du champ CA_1 par l'intermédiaire des fibres moussues et des collatérales de Schaffer (ANDERSEN et al. (1961) -9-, BRUST-CARMONA et al. (1973) -33-, SEGAL et LANDIS (1974) -217). Les cornes



A. PYRAMIDALE DU CHAMP CA_1 B. PYRAMIDALE DU CHAMP CA_4

Figure 4

Représentation schématique de deux cellules pyramidales des champs CA_1 et CA_4 où sont localisées les terminaisons nerveuses des afférences d'origines diverses (d'après RAISMAN et al. (1965) -197-).

d'Ammon droite et gauche sont reliées entre elles par des fibres commissurales (particulièrement bien développées chez les mammifères inférieurs). Il semble que toutes les fibres commissurales qui arrivent à l'aire CA_1 partent de l'aire CA_3 contralatérale (HJORTH-SIMONSEN (1973) -115-, GOTTLIEB et COWAN (1973) -98-). Celles qui arrivent directement (sur les dendrites basaux et apicaux) empruntent soit le psalterium ventral, soit le psalterium dorsal ou le faisceau angulaire de Cajal. Celles qui font relais dans le champ CA_3 avant de gagner le champ CA_1 par l'intermédiaire des collatérales de Schaffer, passent par le psalterium ventral.

2) Afférences du champ CA_4

La majeure partie des afférences arrivant aux pyramidales du champ CA_4 est d'origine septale (LORENTE DE NO (1934) -146-, RAISMAN et al. (1965) -197-). Ces fibres empruntent la fimbria à contre-sens, arrivent aux cellules granulaires du gyrus dentatus à partir desquelles l'influx gagne les pyramidales par l'intermédiaire des fibres moussues (voir figure 4 B). Des afférences d'origine hippocampique (champ CA_4 contralatéral) arriveraient aux pyramidales directement en empruntant le psaltérium dorsal (RAISMAN et al. (1965) -197-). Les différences entre les champs CA_1 et CA_4 tant dans l'abondance que dans l'origine des afférences sont bien mise en évidence sur la figure 4.

B - EFFERENCES HIPPOCAMPIQUES

De la corne d'Ammon partent des fibres qui se rendent :

- au septum, en particulier, aux noyaux médian et latéral, au noyau de la bandelette diagonale ainsi qu'aux noyaux septo-fimbrial et accumbens septi (RAISMAN et al. (1966) -198-).

- Au Thalamus dorsal : aux noyaux antérieurs et aux corps mamillaires.

- A l'hypothalamus et au mésencéphale (les fibres empruntant le fornix et le faisceau médian du télencéphale).

- Au cervelet, par l'intermédiaire des noyaux du pont.

CHAPITRE II

ACTIVITE SPONTANEE DE L'HIPPOCAMPE

Avant-propos

Dans ce chapitre, nous ferons état des principaux travaux consacrés à l'étude de l'activité spontanée globale et unitaire de l'hippocampe du lapin témoin. Ces rappels nous permettront de replacer dans un cadre plus général notre étude des caractéristiques de l'activité spontanée unitaire de l'hippocampe dorsal et de faciliter la comparaison des résultats obtenus chez les animaux témoins et chez les irradiés. Le chapitre consacré au bilan des connaissances actuelles acquises sur le système nerveux des mammifères irradiés a été placé avant l'exposé des résultats obtenus après irradiation, auquel il sert en quelque sorte d'introduction.

I - ACTIVITE GLOBALE

La description de l'activité électroencéphalographique de l'hippocampe enregistrée chez l'animal chronique ou aigu, a fait l'objet de nombreux travaux maintenant classiques (GREEN et ARDUINI (1953) -107-, (1954) -108-, PASSOUANT et al. (1955) -180-, GANGLOFF et MONNIER (1956) -82-, PASSOUANT et CADILHAC (1962) -182-).

Rappelons que :

- Pendant l'éveil, l'électrocorticogramme est désynchronisé (tracé peu ample, rythmes rapides de 15 à 20 cycles par seconde) alors que le tracé hippocampique apparaît très synchronisé, avec des ondes lentes et régulières presque sinusoïdales de 4 à 7 cycles par seconde, appelées "ondes thêta".

Ce rythme est d'autant plus net et stable que l'animal est en état d'alerte ou que la réaction d'éveil a été provoquée par des stimulations extérieures significatives pour lui ou nociceptives (JUNG et KORMULLER (1938) -127-).

Il a été nettement établi que le thêta hippocampique ne peut apparaître que si les afférences septo-hippocampiques sont intactes, surtout celles qui partent des noyaux médian du septum, et de la bandelette diagonale (EIDELBERG et al. (1959) -65-, PETSCHE et al. (1962) -190-, GOGOLAK et al. (1968) -95-). Il semble enfin que le rythme thêta ne puisse apparaître que si l'activité activatrice de la formation réticulée mésencéphalique n'est pas trop intense (PARMEGGIANI (1967) -179-, ANCHEL et LINDSLEY (1972) -14-).

Pendant l'éveil provoqué par des stimulations péri-

phériques (CADHILAC et PASSOUANT-FONTAINE (1962) -34-) ou réticulaires (STUMPF (1965) -225-) des activités rapides d'environ 40 cycles par seconde peuvent apparaître soit seules, soit surajoutées aux ondes lentes de 4 à 7 cycles par seconde.

- Pendant le sommeil, on observe, quand l'animal s'endort, la synchronisation de l'électrocorticogramme qui se manifeste par des fuseaux (10 à 12 cycles par seconde) et des ondes lentes et amples, tandis que le tracé hippocampique se désynchronise avec des ondes lentes irrégulières et très amples. Lors du sommeil profond, les tracés corticaux et hippocampiques présentent plus de similitudes et peuvent être envahis conjointement par des fuseaux amples et des ondes lentes polymorphes (BASSANT et al. (1969) -21-). Au cours de ce sommeil des phases de sommeil paradoxal peuvent se manifester, caractérisées par la désynchronisation de l'EC_oG et l'apparition de rythmes de 4 à 7 c/s, comparables aux rythmes thêta de l'éveil (PASSOUANT et CADILHAC (1962) -182-).

Rappelons enfin que la corne d'Ammon réagit à des stimulations (électriques, chimiques ou mécaniques) extrêmement faibles et qu'elle montre une tendance marquée aux post-décharges à propagation étendue (PASSOUANT et CADILHAC (1961) -181-). Ces post-décharges très amples (plusieurs millivolts) se présentent souvent sous forme de fuseaux très rapides (45 à 60 cycles par seconde) ou de pointes-ondes rythmiques. Elles se développent pendant des durées prolongées et réapparaissent cycliquement à intervalles de plus en plus courts, si le foyer d'irritation persiste. Dans la plupart des cas, elles se propagent à l'hypothalamus, au thalamus et à l'ensemble du système limbique. La propagation au néocortex, plus rare,

implique que la stimulation a été suffisamment intense (ANDY et AKERT (1955) -13-). La corne d'Ammon peut aussi participer à des post-décharges d'origine extra-ammonique, thalamique ou corticale (SEGUNDO et al (1955) -218-).

II - ACTIVITE UNITAIRE

En raison de sa position anatomique, de la facilité relative avec laquelle ses cellules peuvent être repérées, de la connaissance assez complète qu'on a de ses afférences et efférences, la couche des pyramidales ammoniennes a été étudiée par de nombreuses équipes, qui l'ont considérée comme un bon "modèle" de l'organisation de certains circuits propres au système nerveux central.

Sans nous étendre sur ces travaux dont plusieurs auteurs ont déjà fait la synthèse (GREEN (1964) -106-), O'KEEFFE et NADEL (1974) -171-) nous rappellerons quelques caractéristiques morphologiques de l'activité unitaire des cellules pyramidales.

Enregistrés en extracellulaire, les potentiels d'action produits par les pyramidales ammoniennes sont soit biphasiques positifs-négatifs, soit monophasiques positifs (ce type de spike serait obtenu quand la pointe de la microélectrode se trouve dans la proximité immédiate de la membrane somatique. Von EULER et GREEN (1960) -69-, GREEN et al. (1961) -110-). L'activité spontanée est loin d'être uniforme : les potentiels d'action peuvent apparaître tantôt isolés , tantôt en bouffées de durées variables et l'activité émissive peut montrer de longues interruptions (de plusieurs dizaines de secondes) décrites par les auteurs comme des "silences cellulaires" (KANDEL

et SPENCER (1961) -129-), HYVARINENS (1966) -124-). Observé en intracellulaire, le potentiel de repos a une amplitude qui varie de 45 à 60 mv. Des potentiels post-synaptiques excitateurs ou inhibiteurs peuvent être enregistrés, plus amples et plus durables que dans d'autres cellules, les motoneurones de la moelle par exemple. Le potentiel d'action, qui prend naissance si les potentiels post-synaptiques excitateurs entraînent une dépolarisation suffisante de la membrane somatique (GLOOR et al. (1963) -93-) a un voltage d'environ 70 mv. SPENCER et KANDEL ont pu montrer que la phase ascendante du spike présente plusieurs ruptures de pente qui prouveraient que celui-ci prend naissance en différents endroits de la cellule, ce que laissait supposer l'organisation en deux bouquets distincts des ramifications dendritiques (SPENCER et KANDEL (1961) -223- -224-). Ces divers aspects de l'activité spontanée des cellules pyramidales ne sont pas propres à ce type de neurone et nous insisterons davantage sur une particularité de l'activité électrique qui consiste en l'apparition d'un post-potentiel dépolarisant ou P.P.D., ample et durable ($\simeq$ 10 mv, $\simeq$ 30 ms) qui suit le spike (Depolarising after potential ou D.A.P. de KANDEL et SPENCER (1961) -129-). Si la cellule produit une décharge d'impulsions avec une fréquence suffisamment élevée, les P.P.D. n'ayant pas le temps de s'achever, vont s'additionner. Il en résulte un type de bouffée bien particulier où la première impulsion est suivie d'une grande onde de dépolarisation dont la durée peut atteindre 100 ms et sur laquelle se greffe une série de spikes dont l'amplitude décroît du premier au dernier. Ce phénomène, décrit pour la première fois par GRANIT et PHILLIPS (1956) -101- dans les cellules de Purkinje du cervelet du chat, a reçu le nom de "processus d'inactivation" (ECCLES et al. (1966) -64-). Ce terme a été repris

pour l'hippocampe par KANDEL et SPENCER; il traduit l'action dépolarisante du P.P.D. sur la membrane de la cellule pyramidale qui a pour effet de déprimer l'électrogénèse du potentiel d'action.

Une autre particularité de l'activité des pyramidales ammoniennes consiste en des fluctuations rythmiques du potentiel de membrane, enregistrées en intracellulaire par FUJITA et SATO (1964) -76- qui les ont décrites sous le nom de "thêta unitaire". Ces variations régulières du potentiel (durée : 200 à 300 ms) sont synchrones et en phase avec les ondes thêta recueillies en extracellulaire dans la même région. Elles peuvent apparaître indépendamment de l'émission de spike et seraient dues à la succession régulière de post-potentiels excitateurs (P.P.S.E.) suivis ou non par des post-potentiels inhibiteurs (P.P.S.I.). Pour FUJITA et SATO, ces variations de potentiel de membrane créeraient des champs de courants extracellullaires qui, enregistrés à distance par macroélectrode, constitueraient le rythme thêta, principale caractéristique électroencéphalographique de l'hippocampe. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette hypothèse au cours des chapitres suivants.

Tous ces résultats, et ceux qui ont abouti à la description des afférences hippocampiques tant excitatrices qu'inhibitrices, ont été obtenus grâce à des enregistrements intracellulaires, à des techniques de désafférentations, lésions, stimulations orthodromiques ou antidromiques. La connaissance de ces travaux est un préalable indispensable à toute nouvelle étude de l'hippocampe et nous nous devions de les rappeler, en constatant que tous les aspects du fonctionnement de cette structure n'ont pas été explorés avec la même intensité. En particulier l'activité spontanée des pyramidales ammoniennes

a été peu étudiée : rares sont les auteurs qui observant le fonctionnement de ces neurones, ont cherché à le décrire et à le relier, en terme statistique, au niveau de vigilance de l'animal, à son comportement ou à une perturbation de son état physiologique.

Chez le lapin, on possède quelques données sommaires sur l'activité spontanée des pyramidales des champs CA_2 et CA_3. Les cellules ont une fréquence de fonctionnement très élevée de 20 à 30 impulsions par seconde, pouvant aller jusqu'à 700 par seconde. Ces décharges sont groupées en volées qui peuvent être séparées par de longues périodes sans activité spontanée ou au contraire apparaître suivant un rythme bien défini (VINOGRADOVA (1965) -236-). La grande diversité de l'organisation temporelle des trains d'impulsions est aussi mentionnée par HYVARINENS (1966) -124-, mais cet auteur, étudiant la maturation du rhinencéphale et du diencéphale chez le jeune lapin, n'a recueilli dans l'hippocampe du lapin adulte qu'un nombre très limité de résultats qu'on peut difficilement prendre comme référence. Il semble que seuls VINCENT et al. (1968) -235- aient réellement centré leurs observations sur l'activité spontanée en utilisant un dispositif qui permet d'enregistrer l'activité des pyramidales du champ CA_1 chez l'animal chronique. Les auteurs décrivent deux catégories de cellules :

- Les unes, actives pendant l'éveil, fonctionnent avec des bouffées isolées imparfaitement en phases avec les ondes thêta. Leur activité augmente nettement à la suite d'une stimulation sonore ou pendant le sommeil paradoxal. Pendant le sommeil lent au contraire, les décharges sont sporadiques et rarement groupées en bouffées.

- Les autres (plus nombreuses) très lentes pendant l'éveil,

s'activent pendant le sommeil lent où elles fonctionnent en bouffées et sont silencieuses pendant le sommeil paradoxal, il s'agirait des cellules pyramidales.

Ces résultats ne concordent pas avec les observations de LIDSKY et al. (1974) -140-, qui étudient le comportement des neurones hippocampiques du champ CA_1 pendant les réactions d'orientation ou d'éveil provoquées de l'extérieur chez le lapin implanté en chronique. Pendant les périodes sans stimulation, l'éveil tranquille avec tracé ample et synchronisé s'accompagne d'une activité cellulaire où la fréquence moyenne des décharges est élevée, alors qu'elle est beaucoup plus basse pendant l'éveil dit "moyen", avec tracé peu ample et désynchronisé. Il existe toutefois certains neurones qui gardent le même mode de fonctionnement quelque soit l'état d'éveil.

Dans l'hippocampe du rat, des observations assez convergentes ont été faites (MINK et al. (1967) -157-, RANK (1973) -199-, OLMSTEAD et al.(1973) -175-) et elles se rapprochent de celles obtenues par VINCENT chez le lapin. Deux catégories de cellules semblent se distinguer :

- les unes, actives pendant l'éveil et le sommeil sont appelées cellules "Thêta".
- les autres, lentes pendant l'éveil et silencieuses pendant le sommeil paradoxal ont un fonctionnement beaucoup plus complexe et semblent localisées dans l'aire CA_1.

L'analyse approfondie de l'activité spontanée n'a pas été poursuivie par ces équipes, orientées vers les études comportementales.

Ajoutons enfin que chez le chat, implanté en chronique BELUGOU et al. (1968) -23- d'une part, NODA et al. (1969) -167- -168-, NODA et ADEY (1960) -169- -170-, d'autre part, obtiennent des résultats en complète opposition.

Pour les premiers, l'activité des neurones diminue pendant le sommeil paradoxal et aucune différence ne peut être vue dans les modes de fonctionnement des cellules entre l'éveil et le sommeil lent.

Pour les seconds au contraire, le sommeil paradoxal s'accompagne d'une activité intense des neurones et le sommeil se distingue par l'apparition de bouffées séparées par des silences, alors que pendant l'éveil, les cellules fonctionnent rapidement et avec régularité.

En conclusions :

Il ressort de ces observations assez parcellaires que les cellules pyramidales ont un fonctionnement hétérogène fait de spikes isolés, de bouffées d'impulsions régulières ou non, de silences cellulaires. Il existerait d'autre part dans la corne d'Ammon d'autres cellules moins nombreuses, dont l'activité serait en rapport étroit avec l'apparition du rythme thêta. En ce qui concerne les cellules pyramidales, les liens existant entre état de vigilance et activité unitaire n'apparaissent pas clairement. Certains auteurs décrivent un ralentissement de la fréquence d'émission pendant le sommeil, d'autres au contraire, une accélération des décharges.

L'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe est donc encore mal connue et nous a paru

mériter une étude portant sur un grand nombre d'unités et utilisant des techniques d'analyses mathématiques qui permettent une description très précise des modes de fonctionnement cellulaires et nous l'espérons, une meilleure compréhension des phénomènes observés.

CHAPITRE III

TECHNIQUES ET METHODES

I - CHOIX ET PREPARATION DE L'ANIMAL

A - CHOIX DE L'ANIMAL

Plusieurs raisons nous ont amenés à choisir le lapin :

- les caractéristiques électroencéphalographiques de l'hippocampe y sont bien connues.
- Des travaux antérieurs entrepris par diverses équipes à l'étranger et ici même ont démontré la radiosensibilité de l'hippocampe du lapin pour des doses moyennes.
- Des animaux sains, de même race (Fauve de Bourgogne), de même poids et âge ont pu nous être fournis, constituant un lot homogène et résistant.

Nous avons expérimenté sur des lapins mâles, adultes, pesant de 3,5 à 4 kg. Dans ces conditions, les crises paroxystiques entraînées par l'intervention ont été pratiquement inexistantes, alors qu'elles peuvent être assez fréquentes chez l'animal jeune.

B - PREPARATION DE L'ANIMAL

Les lapins sont anesthésiés légèrement au Penthotal (thiopental sodique) à la dose de 20.10^{-3} g/kg, et les régions musculaires qui seront incisées reçoivent une injection locale de xylocaïne. Une canule souple est introduite dans la trachée artère et la carotide est cathétérisée. Après curarisation au Flaxédil (triidoéthylate de gallamine administré en intra-veineux, à la demande) l'animal est placé sous respiration assistée grâce à une pompe respiratoire travaillant à pression constante (BIRD type MARK 8), et sa tête est fixée dans un appareil de contention. Cet appareil a l'avantage de ne pas utiliser le mode de contention auriculaire : la tête est immobilisée grâce à deux mors qui viennent appuyer sur le zygoma, juste au-dessous de la marge infraorbitale. Ce système a été adopté pour réduire au maximum la douleur mais on prend soin néanmoins d'injecter de la xylocaïne aux points où s'exerce la pression.

Les os crâniens sont exposés et on règle l'orientation générale de la tête en suivant les indications de SAWYER et al. (1954) -212- (inclinaison des os du crâne, telle que le lambda soit 1,5 mm au-dessous du bregma). Les repères stéréotaxiques sont pris suivant les données fournies par l'atlas de MONNIER et GANGLOFF (1961) -158- et la table osseuse est soigneusement perforée à l'aide d'un foret de 1 mm de diamètre.

Dans les aires corticales, somesthésiques et visuelles gauches, deux électrodes superficielles sont fixées dans l'os et affleurent la dure-mère. Une électrode indifférente est placée très antérieurement sur la suture internasale (BARONNE (1973) -20-) et rapportée à la terre. Une macro-électrode monopolaire est implantée dans l'hip-

pocampe dorsal droit à proximité (environ 3 mm) de la zone où sera enregistrée l'activité cellulaire. Une électrode de stimulation concentrique est placée dans l'hippocampe dorsal contralatéral, dans la région homotypique à celle où descendront les microélectrodes. Ces dernières sont introduites à l'aide d'un micromanipulateur hydraulique (pas à pas d'un micron) après qu'on ait ôté une fenêtre osseuse grâce à un trépan de 4,5 mm de diamètre. Cette ouverture relativement large permet d'explorer la couche quasi horizontale des cellules pyramidales au cours de plusieurs descentes.

Les mouvements de l'encéphale sont réduits grâce à une pièce métallique en forme de tronc de cône qui s'adapte parfaitement au trou de trépanation. Après qu'on ait soigneusement ôté les méninges, la pièce est introduite de telle façon que le bord inférieur du cône, émoussé, appuie légèrement sur la surface du cortex et assure une contre pression suffisante.

La température corporelle est maintenue constante (37°) grâce à une couverture chauffante thermostatée. A partir de prélèvements réguliers, on contrôle les pressions partielles d'oxygène et de gaz carbonique du sang carotidien, et si nécessaire on ajuste le réglage de la pompe respiratoire. Ces mesures, ainsi que l'observation continue de l'E.E.G. et l'E.C.G., permettent de s'assurer du bon état de la préparation.

II - CHOIX DES ELECTRODES

A - MACROELECTRODES

- Les électrodes de surface sont constituées par de

courtes vis de laiton auxquelles est soudé un fil d'argent émaillé de 3/10mmdediamètre.

- Les électrodes profondes sont faites d'aiguilles d'acier de 4/10 de mm de diamètre. Un fil d'argent émaillé de 1/10 de mm de diamètre y est introduit et fixé à l'aide d'un vernis isolant. La pointe de l'électrode est polie sur une pierre d'Arkansas jusqu'à ce qu'on distingue parfaitement le fil conducteur.

- L'électrode stimulatrice (modèle NEX-100 HEINZ-ALBRETCH) est une électrode concentrique (acier-acier) de diamètre 4/10 de mm dans son axe et 0,2 mm à sa pointe.

B - MICROELECTRODES

Ce sont des micropipettes de verre étirées et remplies de bleu méthyle dissout dans l'acétate de potassium 1 M. Leur impédance se situe entre 15 et 20 MΩ , le diamètre extérieur à la pointe étant d'environ 0,5 micron.

III - ACQUISITION DES DONNEES CHEZ L'ANIMAL TEMOIN

On dispose pour enregistrer l'activité électrique des neurones d'un dispositif désormais classique représenté sur la figure 5.

Le premier étage d'amplification est assuré par un amplificateur de gain unitaire à haute impédance d'entrée ($10^{13}\Omega$) et à impédance de sortie compatible avec l'étage suivant d'amplification. Cet adaptateur d'impédance est de plus muni d'un dispositif d'annulation du courant de grille et de compensation de tension continue destiné à ne pas perturber l'activité du neurone enregistré. Si nécessaire,

un circuit de contre-réaction permettant d'éliminer les potentiels de jonction parasites qui se forment entre la microélectrode et la préparation peut être utilisé. Il se referme sur l'entrée de l'adaptateur d'impédance.

Les données analogiques sont recueillies sur bande magnétique grâce à un enregistreur à fréquence porteuse dont la bande passante va du continu à 2 500 Hertzs à la vitesse de 15 pouces par seconde. Une des quatre pistes de la bande est consacrée à l'activité unitaire, deux recueillent simultanément l'activité électrique corticale et hippocampique, la dernière est une piste technique où s'inscrit entre autre l'artefact de stimulation.

Après une attente de quelques minutes qui permet de s'assurer que l'activité cellulaire n'est pas faite de décharges irritatives provoquées parfois par l'approche de la micropipette, les cellules pyramidales sont enregistrées extracellulairement, pendant des durées qui varient de quelques minutes à une heure.

On essaie dans la mesure du possible d'observer une même cellule pendant des états de vigilance différents.

La localisation des cellules se fait d'une façon indirecte puisque nous n'avons pas procédé, à l'inverse de bien des auteurs, à la mise à découvert de la surface alvéaire par décortication. Après que la microélectrode ait traversé le cortex où s'est manifestée une activité cellulaire assez abondante, l'apparition d'un silence électrique de longue durée indique la traversée de la cavité ventriculaire. Puis "le bruit de fond" s'enrichit et on obtient une réponse évoquée après stimulation contralatérale (ANDERSEN (1959) -8-). La pointe de la microélectrode a alors atteint la formation hippocampique.

Bien que la forme, l'amplitude des potentiels d'action laissent peu de doute sur la nature des cellules enregistrées, on procède à la fin de chaque expérience à un marquage à la profondeur qui est apparue être celle des pyramidales au cours des descentes successives. Pour cela, un courant continu (25 microampères pendant 8 à 10 minutes) est envoyé dans la microélectrode et assure une diffusion localisée de l'agent colorant. L'encéphale est prélevé, congelé à l'azote liquide et découpé au cryostat. L'examen microscopique des préparations, colorées au violet de crésyl, permet de retrouver le dépôt de bleu de méthyle correspondant à la zone enregistrée (stratum pyramidale des aires CA_1 et CA_4).

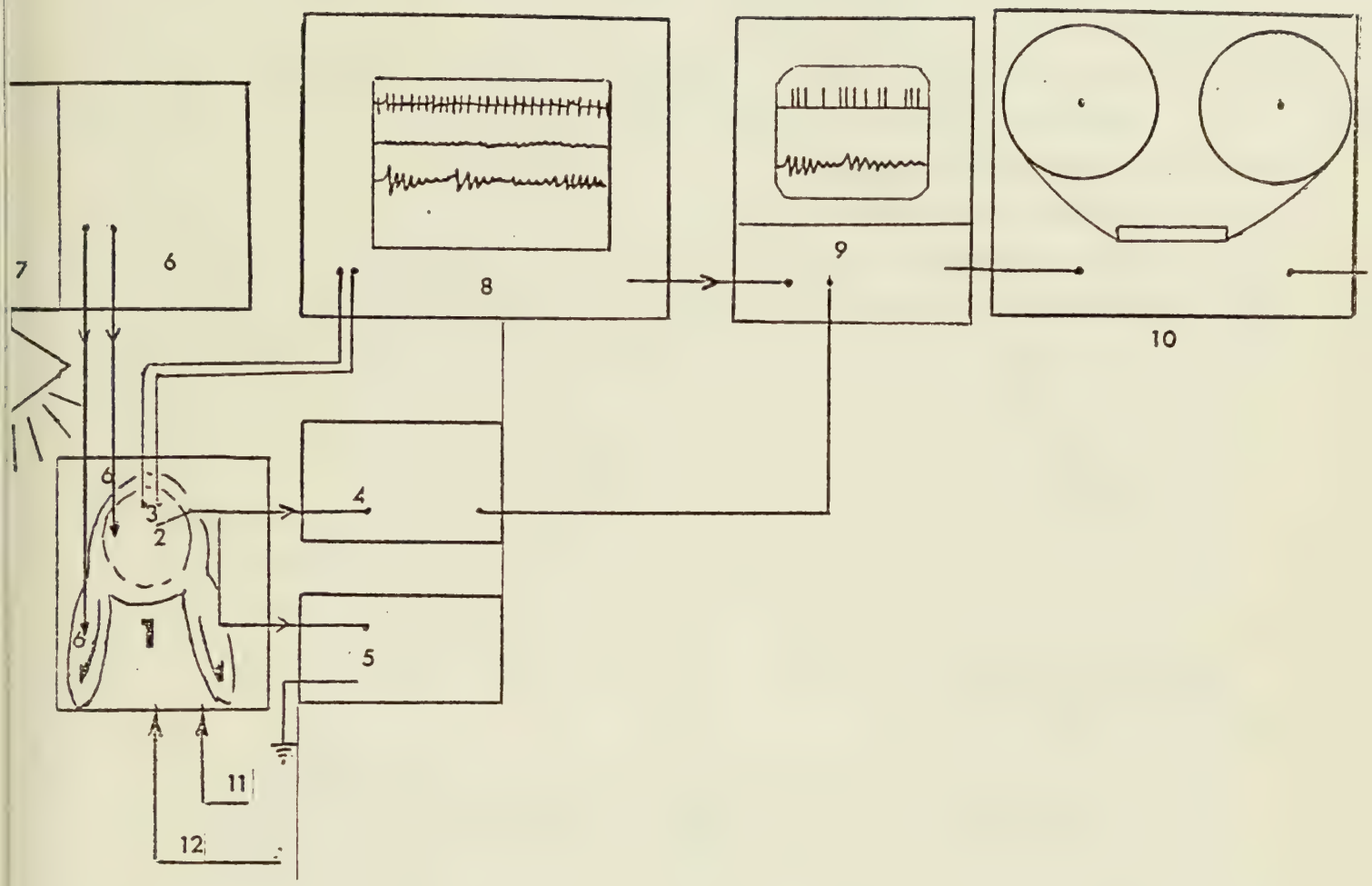


Figure 5

Dispositif expérimental permettant l'acquisition des données

1- Préparation
2- Microélectrode
3- Macroélectrode
4- Adaptateur d'impédance
5- Circuit de contre-réaction
6- Stimulation
7- Stimulation visuelle
8- Enregistreur graphique
9- Oscilloscope cathodique
10- Enregistreur magnétique
11- Assistance respiratoire
12- Contrôle de la température corporelle.

IV - TRAITEMENT DES DONNEES

L'activité électrique de la cellule nerveuse se manifeste par des suites temporelles de potentiels d'action ayant un caractère aléatoire. Ce fait d'observation a conduit certains auteurs à considérer ces séries d'impulsions comme des réalisations d'un processus aléatoire et à aborder leur étude grâce à des méthodes statistiques qui sont en effet nécessaires à l'analyse de tels processus (GERSTEIN et KIANG (1960) -87-, RODIECK et al. (1962) -202-). Ce mode de traitement - dont les bases mathématiques ont été développées par COX (1962) -51-, et COX et LEWIS (1969) -52-, est maintenant d'un usage courant et a donné lieu à de nombreux développements théoriques qui servent de référence et sur lesquels nous ne reviendrons pas (MOORE et al. (1966) -161-, PERKEL et al. (1967) -186-, PERNIER (1972) -189-).

Rappelons simplement que le potentiel d'action est considéré comme un phénomène de tout ou rien et que la variable aléatoire étudiée est x_i, intervalle de temps séparant deux impulsions successives. Nous verrons successivement :

- Comment cette grandeur est mesurée et convertie en donnée numérique,
- A quels calculs statistiques on peut la soumettre,
- Comment ces calculs sont effectués par ordinateur grâce à un programme dont nous présentons les principales étapes.

A - CONVERSION ANALOGIQUE - NUMERIQUE

L'intervalle de temps qui sépare deux impulsions

successives est mesuré et codé grâce à un ensemble dont la figure 6 présente les différents éléments. Rappelons qu'au moment de l'enregistrement le signal n'est pas mis en forme. On peut toutefois si nécessaire filtrer les signaux analogiques pour éviter essentiellement les composantes "basse fréquence" et éliminer les artefacts et informations parasites de hautes fréquences. On utilise des filtres analogiques passe-haut ou passe-bande (10 H_z 30 H_z - Atténuation-3 db).

Le fonctionnement de l'échantillonneur codeur est schématisé sur la figure 7.

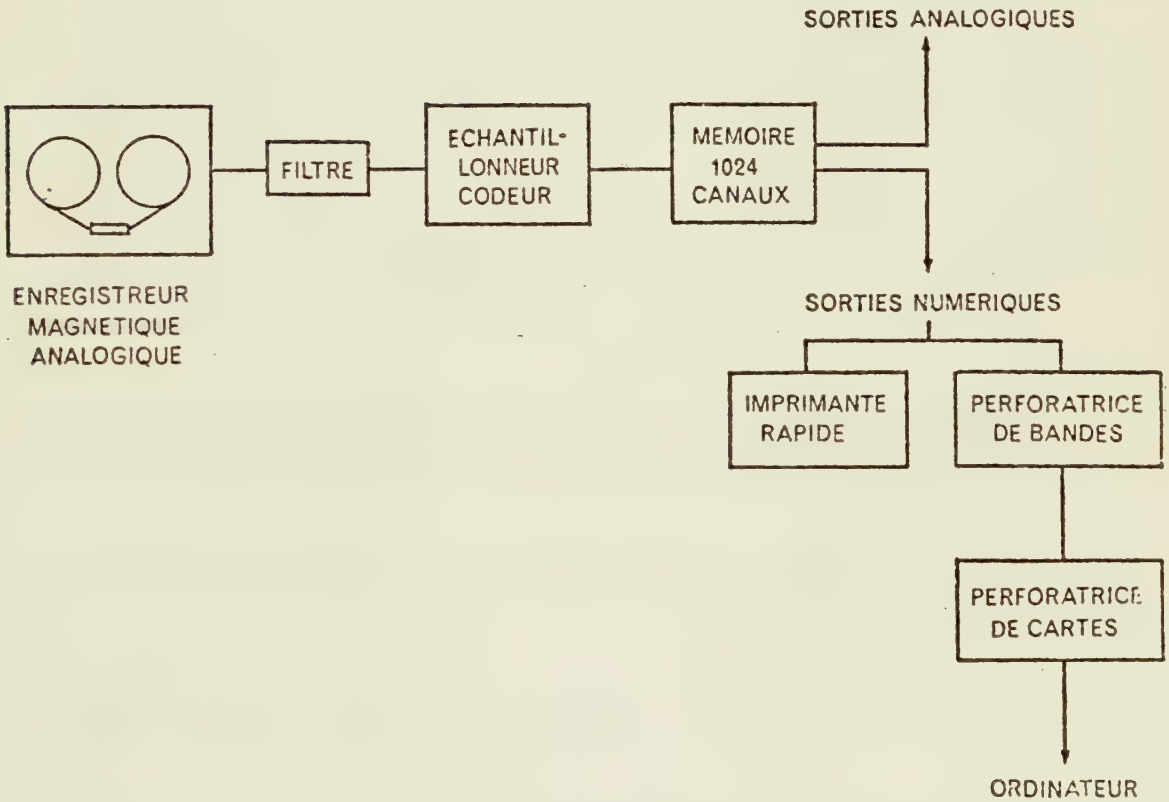


Figure 6

Ensemble permettant la conversion analogique numérique des données.

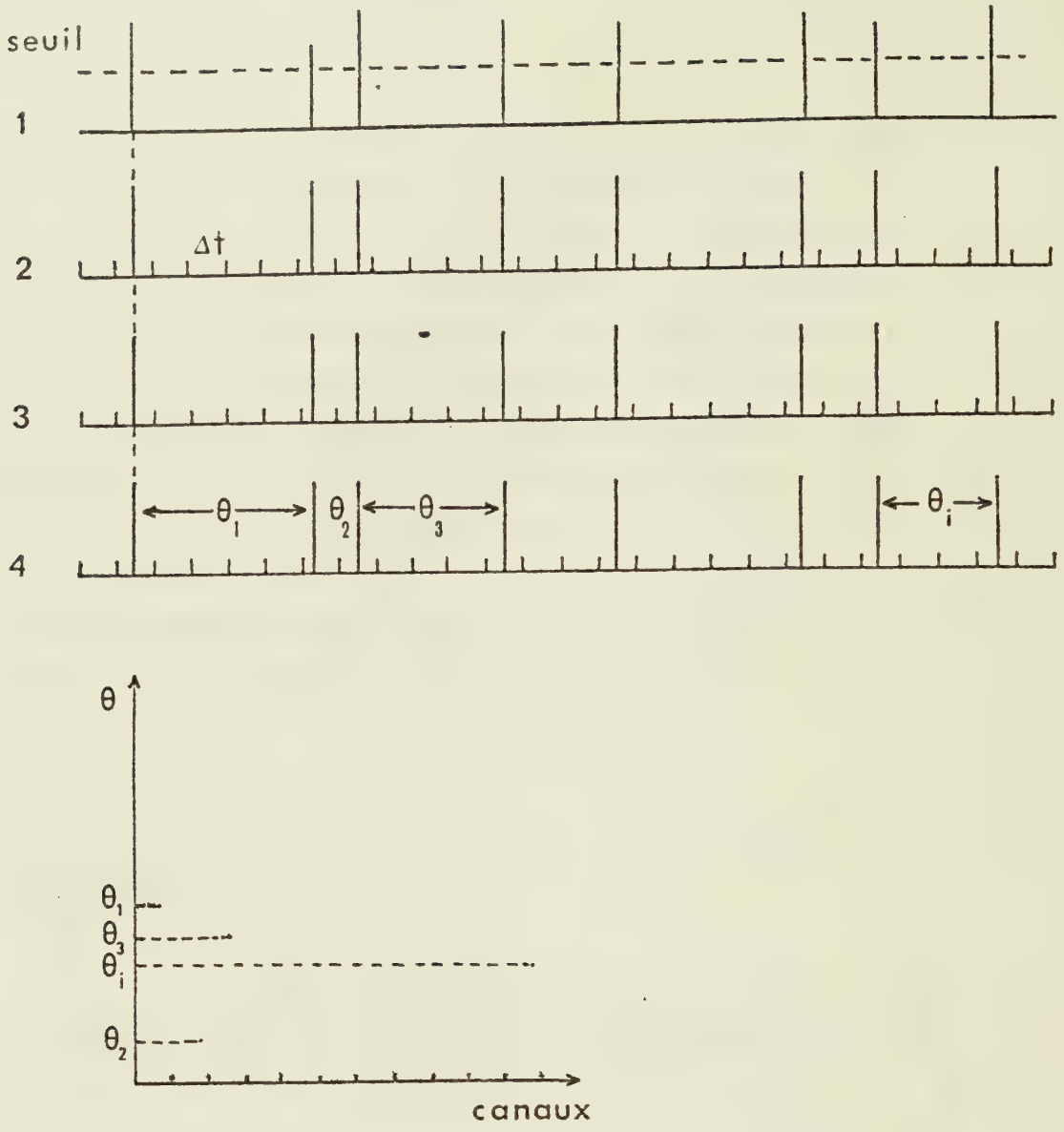


Figure 7

Représentation schématique du procédé de conversion analogique-numérique des données.

1 train de potentiels d'action arrivant à l'entrée du convertisseur, après filtrage

2 choix d'une base de temps réglée par l'horloge interne : pas d'échantillonnage

3 si un potentiel d'action dépasse le seuil pendant le temps Δt, l'ouverture d'un trigger déclenche une impulsion

4 le temps qui s'écoule entre cette impulsion et le déclenchement du trigger suivant est mesuré

A l'aide d'un discriminateur à niveau réglable (trigger de SCHMITT) chaque activité unitaire est transformée en une impulsion de 5 volts (durée 1 microseconde). Cette mise en forme du signal, réalisée en un second temps, est indispensable à la mesure précise des intervalles de temps (cf.Figure 7).

Le résultat de chaque codage consiste en un mot de 12 bits. Dans le cas présent, le pas d'échantillonnage choisi est de 5.10^{-4} s. Le contenu maximal d'un canal de la mémoire étant de 10^5 mots, le plus long intervalle de temps que l'on puisse mesurer vaudra 5.10^{-4}. 10^5 = 50 s. L'information contenue dans chaque canal de la mémoire est transcrite en code binaire sur une bande à partir de laquelle des cartes sont perforées. L'analyse statistique porte sur une série de N intervalles successifs qui constituent une séquence. (N = 512). Chaque bloc de cartes correspondant à une séquence est précédé d'une carte où l'utilisateur peut porter les renseignements de son choix (identification de la cellule, de l'animal, du niveau de vigilance, etc ...). Les données sont alors traitées par un calculateur à grande capacité mémoire, à l'aide d'un programme présenté au paragraphe C de ce chapitre.

Qualité de la mesure

- Choix du pas d'échantillonnage Δt

Le pas d'échantillonnage adopté (cf. figure 7) est suffisamment petit par rapport à la période réfractaire absolue de la cellule pour que deux impulsions ne puissent pas se produire pendant un même Δt ($\Delta t = 5.10^{-4}$ s). Dans le cas de bouffées de fréquence élevée, toutes les impulsions seront prises en compte.

- Réglage du seuil

Le seuil du déclenchement du convertisseur analogique (cf. figure 7) doit être fixé avec soin et fréquemment contrôlé. En effet, les cellules étudiées fonctionnent parfois en bouffées d'impulsions dont l'amplitude décroît de la première à la dernière. Le seuil choisi doit être assez bas pour compter toutes les impulsions de la bouffée, mais assez haut pour ne pas prendre en compte des variations de potentiel appartenant au bruit de fond (En utilisant des signaux étalons et en contrôlant sur imprimante rapide les premiers résultats de la conversion, les seuils ont été assez finement réglés pour mesurer des bouffées ayant jusqu'à neuf ou dix composantes).

B - ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique effectuée sur un nombre limité de réalisations d'un processus aléatoire ne renseigne sur le processus sous-jacent que si celui-ci satisfait aux hypothèses d'ergodicité et de stationnarité. Si le processus est ergodique, la moyenne temporelle (calculée à partir des Nx_1 regroupés dans une séquence), qui nous est accessible est égale à la moyenne d'ensemble ou moyenne instantanée qui reste inconnue. C'est ce que nous admettrons sans en faire la démonstration.

Si le processus est stationnaire, ses propriétés statistiques, estimées à partir de l'instant t_o, sont invariantes quelque soit t_o. L'appréciation de la stationnarité des phénomènes biologiques pose des problèmes délicats (exposés par MAC FADDEN (1962) -147- et COX et LEWIS (1966) -52-) sur lesquels nous reviendrons dans la

discussion générale. Disons simplement que nous avons considéré le processus étudié comme étant stationnaire au moins jusqu'à l'ordre 2 et de ce fait, soumis la variable aléatoire à une analyse statistique qui comporte deux aspects:

1) Analyse statistique ne tenant pas compte des relations d'ordre.

Dans cette première partie, on fait l'hypothèse qu'il y a indépendance statistique entre réalisations de la variable aléatoire. Dans ce cas le calcul de la fonction de densité de probabilité $f(x)$ renseigne complètement sur le processus étudié. L'estimation de $f(x)$ s'obtient en construisant l'histogramme de répartition des intervalles (H.I.). Cet histogramme, composé d'un nombre j de classes de valeur d, met en évidence le ou les modes de la distribution. Parmi les paramètres caractéristiques de $f(x)$ sont calculés la moyenne m, l'écart-type σ. Le rapport $\frac{\sigma}{m}$ donne le coefficient de variation CV et la fréquence moyenne F donne le nombre d'impulsions apparues par seconde.

a) Estimateurs numériques

- Choix de N et x_i.

Le nombre total N d'impulsions est toujours égal à 512. On s'accorde à penser que ce chiffre est suffisant pour que l'analyse statistique ait des résultats significatifs (NODA et ADEY (1970) -169-). Nous avons préféré choisir des séquences où N soit fixe et θ = durée totale variable (plutôt que N variable et θ fixe) afin de pouvoir comparer plus facilement les paramètres statistiques d'une séquence à l'autre.

Rappelons que $0 < x_i < 50$ secondes. Il peut arriver

qu'un seul x_i très supérieur à la moyenne entraîne une variance et un coefficient de variation anormalement élevés pour la séquence correspondante qui est alors écartée. Les séquences qui comportent de nombreux $x_i > 50$ secondes (mesurés avec une autre base de temps) sont toutefois prises en considération car elles correspondent à des cellules très lentes, mais qui ne doivent pas être négligées. L'estimation des paramètres statistiques se fait sans recourir au programme.

- largeur de classe d et nombre de classe j

Compte-tenu des valeurs x_i les plus fréquemment apparues, nous avons retenu :

$$d = 20 \text{ ms}$$
$$j = 40$$

Les $x_i > 800$ ms sont regroupés dans une 41ème classe dite "classe des valeurs extrêmes" (en abrégé C_{VE}). Ils sont ainsi pris en compte sans nuire à la représentation graphique de l'histogramme.

b) Identification des distributions

Il nous a paru intéressant de rechercher si les distributions expérimentales correspondaient à un modèle mathématique connu, dont les paramètres résumeraient les propriétés statistiques des séries d'impulsions. Dans l'affirmative, ce modèle aurait le double avantage de faciliter la comparaison entre les distributions empiriques et d'introduire de nouveaux concepts relatifs au fonctionnement de la cellule nerveuse enregistrée. Nous avons retenu comme modèle le processus de Poisson, qui est le plus souvent évoqué dans les études des séries aléatoires d'impulsions (SMITH et SMITH (1965) -222-). Ce processus appar-

tient à la catégorie des processus de renouvellement, qui supposent une indépendance statistique entre réalisations de la variable aléatoire. On sait que si la répartition des impulsions suit une loi de Poisson, la répartition des intervalles entre impulsions suit une loi gamma. Une étape du programme permet donc l'ajustement par une loi gamma de chaque distribution expérimentale. Le calcul du CHI^2, à j-2 degrés de liberté, a montré que l'hypothèse nulle n'est pas vérifiée, pour le coefficient de confiance retenu (95 %). Pour l'ensemble des séquences, l'hypothèse d'une répartition poissonnienne des impulsions doit donc être rejetée. Ce point ne sera pas repris dans l'énoncé des résultats mais sera commenté dans la discussion.

2) Analyse statistique tenant compte des relations d'ordre

Si les diverses valeurs prises par la variable aléatoire ne sont pas indépendantes les unes des autres, il existe donc entre elles une dépendance statistique qu'il s'agit d'apprécier. Cette seconde étape de l'analyse doit permettre de répondre à des questions de ce type : "la probabilité qu'a un intervalle x_i de prendre une valeur donnée est-elle liée à la valeur prise par un autre intervalle, par exemple l'intervalle le précédant ?". L'ordre d'arrivée dans le temps des valeurs de la variable entre maintenant en ligne de compte, alors que cette information était perdue dans la première partie du calcul. Certains auteurs ont de ce fait appelé analyse séquentielle ou analyse statistique des relations d'ordre, ce type d'analyse destinée à mettre en évidence une éventuelle organisation temporelle des trains d'impulsions (PERKEL et al. (1967) -186-, PERNIER (1972) -189-). Divers opérateurs peuvent être utilisés à cette fin,

parmi lesquels nous avons retenu :

- L'histogramme d'intervalle couplé (H.I.C.)
- La densité d'expectative (D.E.).

Dans le premier cas, les intervalles sont toujours définis entre deux impulsions successives. Les comparaisons se font soit entre intervalles adjacents (rang 1) soit entre intervalles non adjacents (rang n) s'ils sont séparés par (n - 1) intervalles.

Dans le deuxième cas, les intervalles peuvent être définis entre impulsions successives (ordre 1) soit entre impulsions non successives (ordre 2, ordre 3...). Un intervalle d'ordre n est la somme de n intervalles consécutifs du premier ordre, défini par n + 1 impulsions.

a) Histogramme d'intervalles couplés

. L'H.I.C., introduit pour la première fois par RODIECK et al (1962) -202-, a été présenté en théorie à diverses reprises(GERSTEIN et MANDELBROT (1964) -88-, PERNIER (1972) -189-). Nous rappellerons simplement qu'il permet d'étudier la densité de probabilité d'apparition d'un couple d'intervalles de valeurs données :

$$P_k (x_i, x_j)$$

le plus souvent k = 1, ce qui revient à ne prendre en considération que les couples d'intervalles successifs. L'H.I.C. est construit à partir de deux axes de coordonnées : on porte en abscisse la valeur du premier intervalle (x_1) et en ordonnée celle de l'intervalle suivant (x_2). Le point correspondant à ce couple de valeur est inscrit sur la surface du diagramme. On recommence l'opé-

ration en portant cette fois x_2 en abscisse et l'intervalle suivant (x_3) en ordonnée et ainsi de suite jusqu'au dernier intervalle de la série (x_n). On comprend aisément que certains types de dépendance vont pouvoir être mis en évidence par la forme que prendra le nuage de points ainsi constitué. Par exemple, si les intervalles de temps courts ont tendance à être suivis par des intervalles de temps longs (corrélation négative), les couples de points correspondants formeront un nuage situé près des axes de coordonnées, dans la région supérieure gauche du diagramme (idem pour les couples intervalle long- intervalle court , avec nuage de points dans la partie inférieure droite). La figure 9 donne un exemple d'une telle répartition, qui traduit le fonctionnement en bouffées de la cellule. La figure 8 donne l'exemple de la répartition des points dans le cas d'une corrélation positive (intervalles moyens suivis d'intervalles moyens). A l'opposé, si les valeurs des x_i sont indépendantes, les densités de probabilité de tous les couples (x_i, x_j) sont les mêmes. On aura alors un nuage de points très étalé sur toute la surface du diagramme ; c'est ce qu'on observe pour un processus de renouvellement (Fig. 10).

L'aspect du diagramme de l'H.I.C. donne donc dans certains cas une image frappante de la dépendance statistique entre intervalles, mais une mesure de cette dépendance nécessite des tests rigoureux. Le plus courant d'entre eux consiste à calculer la moyenne de chaque colonne et de chaque ligne de l'H.I.C., ce qui revient à vérifier l la constance du moment d'ordre 1. Les valeurs des moyennes des colonnes sont portées suivant l'abscisse, celles des lignes suivant l'ordonnée (RODIECK et al. (1962) -202-). Si les intervalles sont indépendants en probabilité, les points représentant les moyennes de chaque ligne et colonne forment deux droites perpendiculaires, parallèles aux axes

de coordonnées. Si les intervalles sont corrélés positivement, ces droites se coupent à angle aigu, si les intervalles sont corrélés négativement, les droites se coupent à angle obtu .

Remarque :

Dans le cas présent, ce test n'est pas effectué par le programme. Nous nous sommes limités au calcul de ρ_1, coefficient de corrélation de rang 1 (ayant donné plus d'importance au calcul de la densité d'expectative pour l'appréciation de la dépendance statistique). Rappelons que le coefficient de corrélation ρ est le rapport entre la covariance calculée entre intervalles - successifs dans le cas de ρ_1 - et la variance σ^2.

$$0 < |\rho| < 1$$

Si $\rho = 0$ les variables sont indépendantes

$\rho = 1$ les variables sont totalement corrélées

$\rho = -1$ les variables sont corrélées, mais le maximum de l'une correspondant au minimum de l'autre.

$\rho = +1$ les variables sont corrélées et évoluent dans le même sens par rapport à la moyenne.

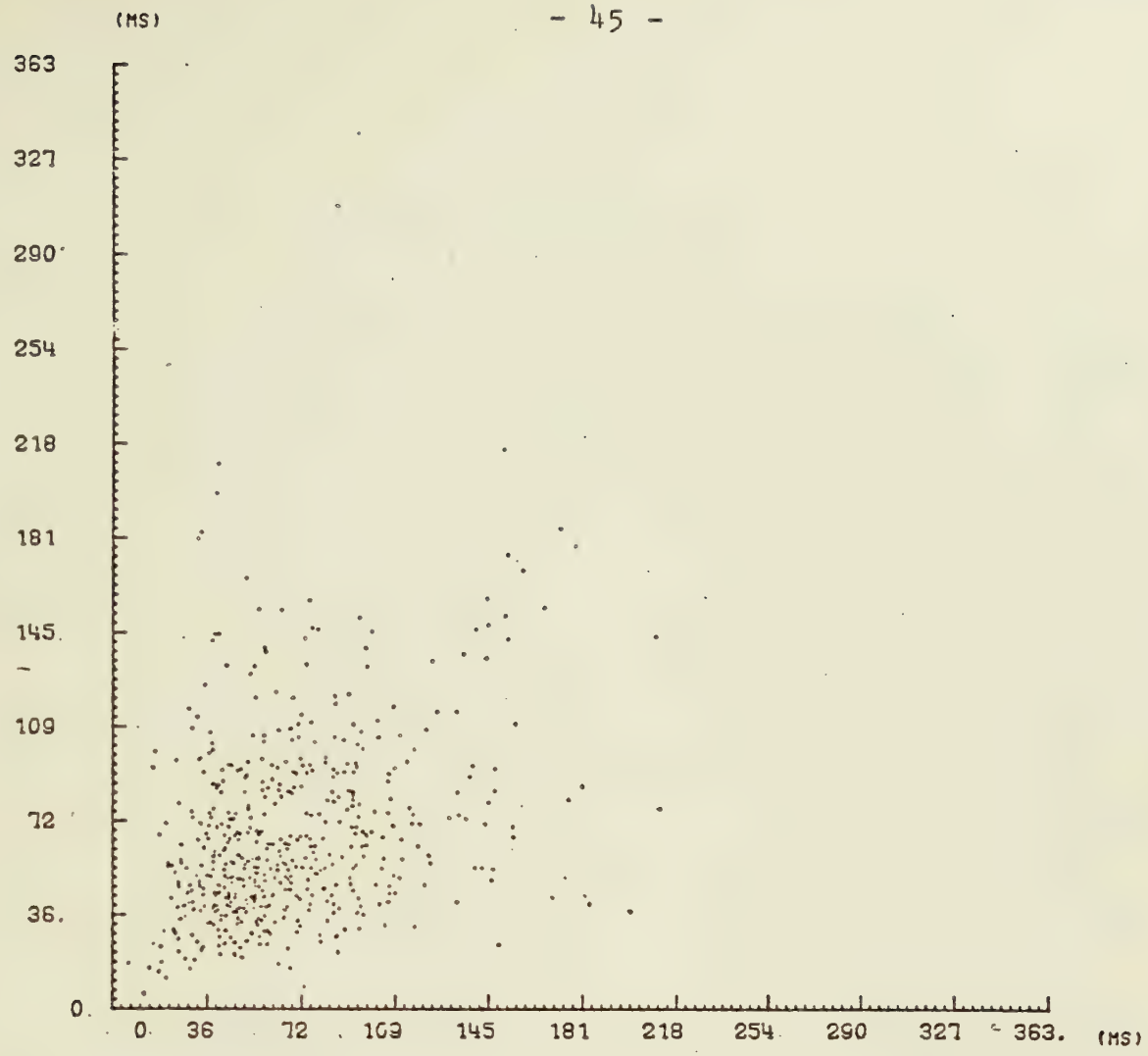
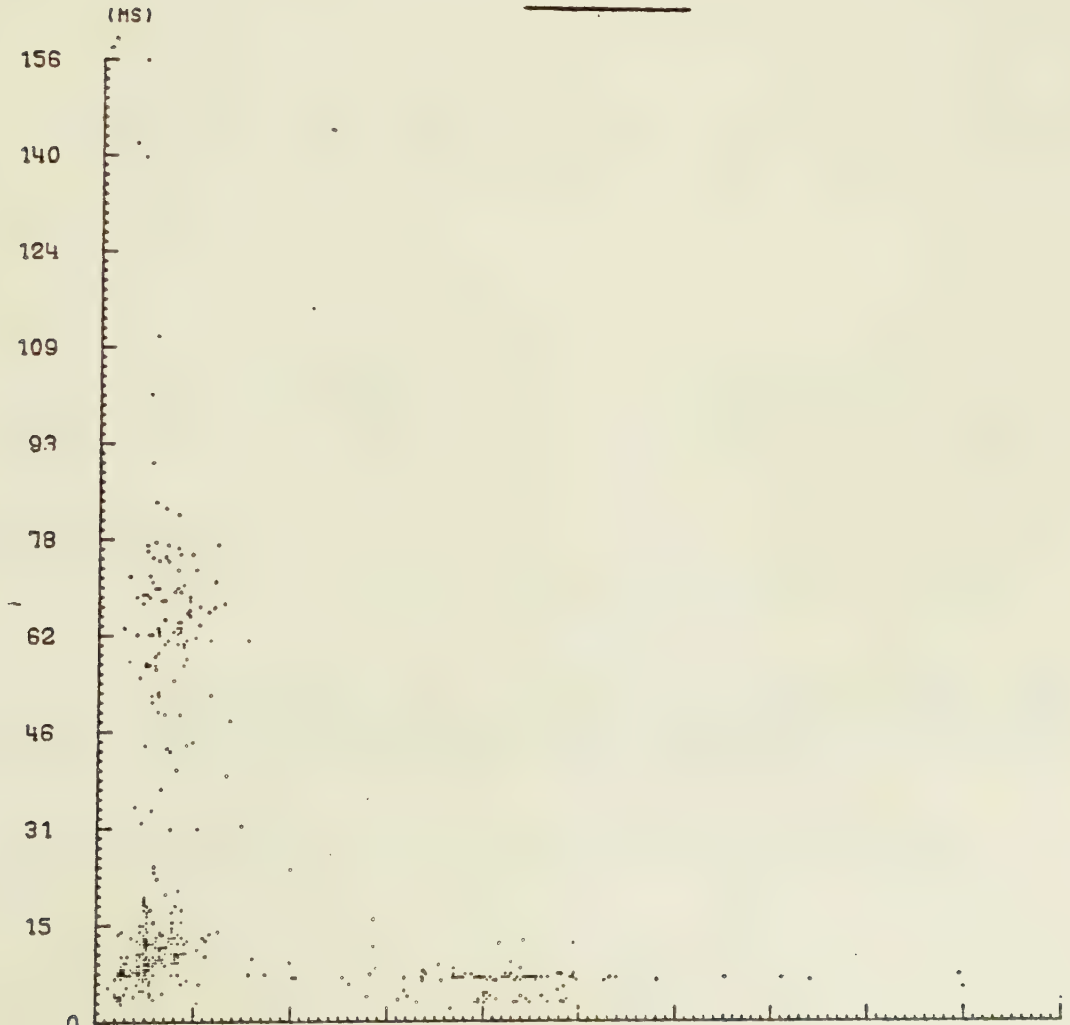

(MS)
363
327
290
254
218
181
145
109
72
36.
0.
0. 36 72 109 145 181 218 254 290 327 363. (MS)

Figure 8


(MS)
156
140
124
109
93
78
62
46
31
15
0

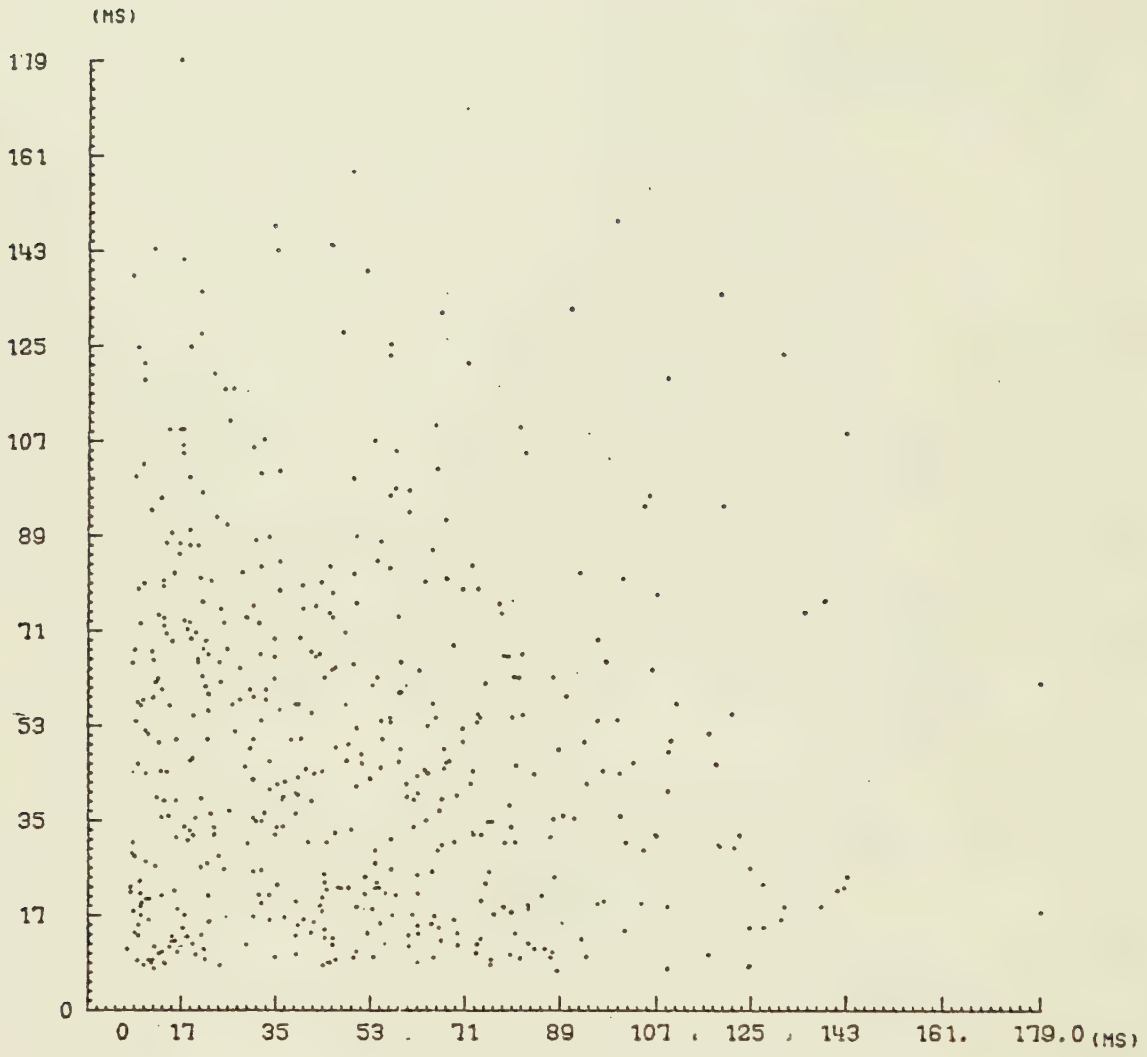


Figure 10

Figure 8 : Exemple d'H.I.C. montrant une corrélation positive entre intervalles de temps de rang 1 (cellule 27 P.CA$_1$. Eveil)

Figure 9 : Exemple d'H.I.C. montrant une corrélation négative entre intervalles de temps de rang 1 (cellule 47 P.CA$_1$. Eveil).

Figure 10 : Exemple d'H.I.C. montrant l'absence de dépendance statistique entre intervalles de temps de rang 1 (cellules 64 P.CA$_1$. Eveil)

(Les figures sont commentées au paragraphe 2 a.)

b) Densité d'expectative

L'H.I.C. étudie la probabilité d'apparition d'intervalles de valeurs données en fonction du rang, mais il n'est plus efficace pour mettre en évidence l'organisation temporelle d'impulsions auxquelles se mêleraient des impulsions apparaissant au hasard. Dans ce cas, la probabilité ne doit plus être estimée en fonction du rang, mais en fonction du temps. C'est ce calcul que permet la densité d'expectative (D.E.). Notons dès à présent que les résultats fournis par la D.E. nous ont paru apporter sur les séries d'impulsions des renseignements - par exemple répétition dans le temps de structures temporelles comme les bouffées d'impulsions - dont la signification apparaît plus évidente à l'observateur que lorsqu'il s'agit de relations de rang.

La densité d'expectative mesure la probabilité conditionnelle qu'a une impulsion t_n de se produire pendant un intervalle de temps $[(i \Delta\tau , (i + 1) \Delta\tau)]$, sachant qu'on a eu une impulsion à l'origine des temps t_o, et qu'il a pu s'en produire d'autres entre t_o et t_n (HUGGINS (1959) -119-, POGGIO et VIERSTEIN (1964) -192-, PERNIER et GERIN (1970) -188-).

Estimation de la densité d'expectative

L'estimation de la densité d'expectative peut être représentée en schématisant le procédé utilisé pour son calcul en ordinateur (fig. 11).

- Soit une série de N impulsions (1). Chaque impulsion étant prise tour à tour comme origine des temps, l'estimation de la D.E. est le résultat de N épreuves, l'axe

des temps est divisé en ν classes de largeur ΔT

$$\nu \Delta T = T \qquad T : \text{temps d'observation.}$$

- Soit une première épreuve (2) : le fait qu'une impulsion se produise pendant un ΔT donné est pris en compte et mis en mémoire. Cette information est conservée et il s'y ajoute les résultats de la deuxième épreuve pour laquelle l'origine des temps sera t_1 (3) et ainsi de suite N fois (4 et 5). Soit $N_{(i\Delta T)}$ nombre d'impulsions totalisées dans la classe $i\Delta T$, la densité d'expectative sera estimée par l'ensemble des rapports du type

$$\frac{N_{(i\Delta T)}}{N}$$

* Si la courbe représentant la D.E. est <u>plate</u>, cela signifie qu'étant donnée une impulsion survenant au temps t_o, la probabilité qu'a une impulsion t_n de se produire pendant un $i\Delta T$ est la même quel que soit i. Il n'existe pas d'intervalle préférentiel entre impulsions. Le processus peut être considéré comme un <u>processus de renouvellement</u> (indépendance statistique entre les valeurs de la variable aléatoire).

* un <u>pic</u> dans la courbe, d'abscisse $i\Delta T$ indique une probabilité plus forte d'apparition d'une impulsion qui se produira au temps $i\Delta T$ après l'impulsion d'origine.

* une <u>série de pics</u>, régulièrement espacés, indique une <u>périodicité</u> dans l'apparition des impulsions.

Ces trois possibilités sont illustrées par les figures 12, 13 et 14. (pages 62, 65, 68)

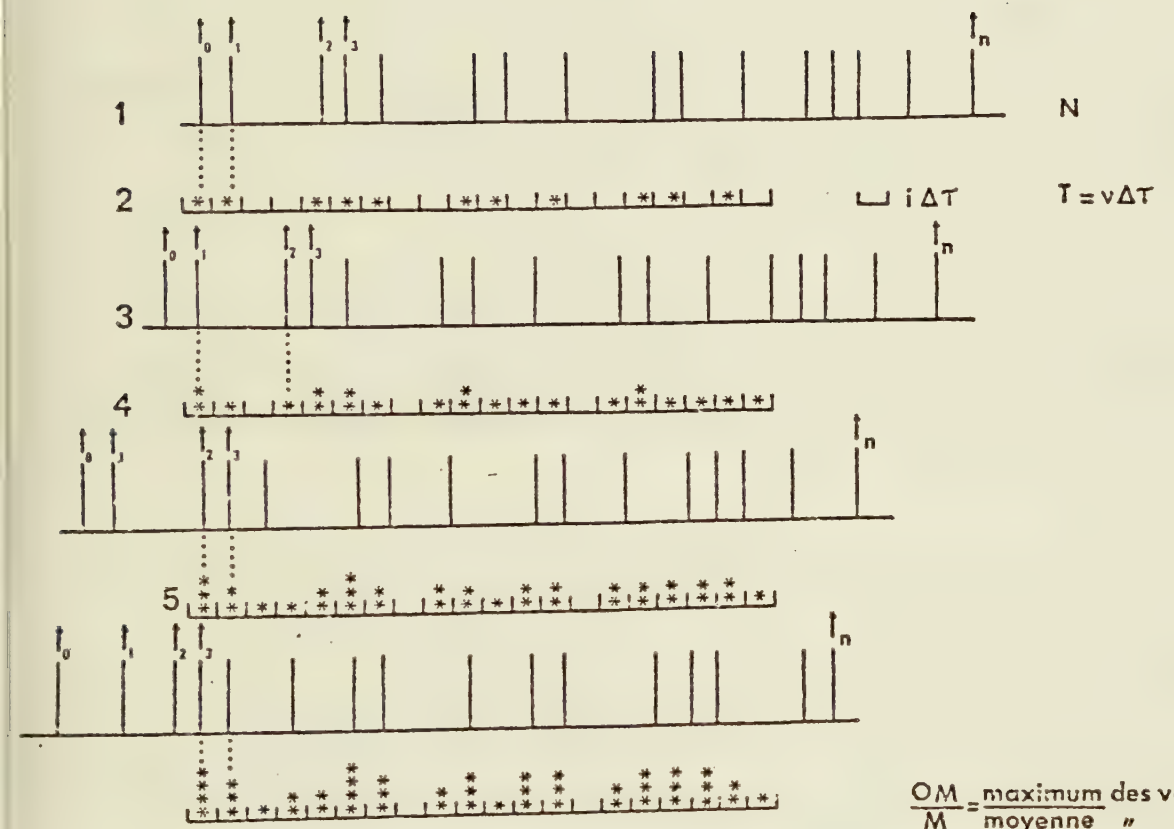


Figure 11

Représentation schématique du procédé utilisé en calculateur pour obtenir une estimation de la densité d'expectative d'un train d'impulsions.

1. Train d'impulsion issu de neurone
2. Echelle des temps et premier comptage
3. Premier décalage de l'origine des temps
4. Nouveau comptage des impulsions
5. Troisième comptage des impulsions,

Pour faciliter la comparaison et le classement des graphiques de la D.E. on a calculé le rapport entre la valeur maximale des points d'ordonnée (OM) et leur valeur moyenne (M). Le rapport $\frac{OM}{M}$ est proche de 1 quand la courbe ne présente pas d'accident (répartition aléatoire des impulsions) et s'éloigne de 1 quand la courbe présente un pic.

Durée de T, fenêtre de calcul de la densité d'expectative

En se reportant à la figure 11, on comprend aisément que $T = \nu\Delta\tau$ doit être court par rapport à la durée du train d'impulsions : $\sum_1^n x_i$

Compte-tenu du fait qu'on examine un nombre fini N d'impulsions, lors des derniers décalages d'origine, on a obligatoirement une erreur d'estimation dans les $\Delta\tau$ situés à l'extrême droite.

Cette perte d'information a été calculée à l'aide de séquences théoriques. Connaissant la durée moyenne des séquences expérimentales on a retenu T = 2 s (avec ν = 400, $\Delta\tau = 5.10^{-3}$ s.). Bien que légèrement biaisée, l'estimation de la densité d'expectative obtenue avec ces paramètres est suffisamment bonne pour que l'introduction de facteurs correctifs ne soit pas nécessaire (COX et LEWIS (1969) - 52 -).

C - PROGRAMME D'ANALYSE

A l'origine, le programme mis au point nous a permis de calculer l'ensemble des fonctions dont il est fait mention dans les travaux antérieurs (PERKEL et al. (1967) -186-, PERNIER et GERIN (1970 -188-). Ce programme écrit en FORTRAN IV a déjà été présenté dans sa totalité (BASSANT et COURT (1974) -22-). Mais nous avons constaté que l'information ainsi obtenue était par certains aspects redondante ou difficile à interpréter sur le plan neurophysiologique et nous n'avons progressivement utilisé que certaines étapes du calcul qui nous apportaient à la fois des renseignements indispensables sur le phénomène étudié et en facilitaient la description. Le programme d'analyse statistique ainsi construit comporte deux parties qui correspondent à la distinction que nous venons d'exposer, selon qu'il est tenu compte ou non des relations d'ordre entre les valeurs de la variable aléatoire.

1) Première partie

L'histogramme de répartition des intervalles est construit. Les effectifs de classe sont donnés en valeur absolue et en valeur relative. La moyenne m, la variance σ^2, l'écart-type σ , le coefficient de variation CV, la fréquence F ou nombre d'impulsions par seconde sont calculés. On procède ensuite à l'identification de la distribution (Ajustement par une loi gamma, avec calcul du CHI^2).

2) Deuxième partie

L'histogramme d'intervalles couplés (entre intervalles de rang 1) est construit. Le coefficient de corrélation

de rang 1 est calculé, puis la densité d'expectative accompagnée du rapport $\frac{OM}{M}$.

V - CLASSEMENT DES RESULTATS

A - METHODE

Au terme du traitement statistique, chaque séquence expérimentale est donc représentée par plusieurs fonctions accompagnées des paramètres correspondants. En examinant l'ensemble des résultats, nous avons constaté que les valeurs de ces paramètres ou l'aspect de ces courbes couvraient un éventail de possibilités relativement restreint et qu'en fait quelques distributions type apparaissaient, auxquelles on pouvait rattacher l'ensemble des séquences analysées. La répartition des séquences allait-elle se faire sur ce simple examen visuel, à la suite duquel on aurait par exemple regroupé toutes les séquences présentant une D.E. plate ? Il nous est apparu qu'un classement plus rigoureux pouvait s'effectuer en tenant compte des valeurs du CV et du rapport $\frac{OM}{M}$, et que les groupes ainsi constitués reflétaient bien les divers modes de fonctionnement cellulaire rencontrés. Le tableau I-A résume la démarche suivie pour le classement. (Afin de déterminer quelles valeurs de $\frac{OM}{M}$ et CV seraient prises comme limites, nous avons soumis au programme des séquences composées artificiellement : séries d'intervalles de temps de valeurs aléatoires ou séries d'intervalles de durée déterminée, apparaissant avec une certaine périodicité. Les données numériques qui ont composé ces séquences sont bien sûr du même ordre de grandeur que les valeurs rencontrées dans les séquences expérimentales). La validité de cette méthode sera discutée plus loin, mais soulignons déjà qu'elle n'a rien d'artificiel et qu'elle se base sur les

ressemblances que présentent les séquences entre elles. On a ainsi pu assez facilement répartir les différents modes de fonctionnement cellulaire des neurones observés en 5 types. Il faut considérer que la description de ces 5 types de fonctionnement constitue déjà un résultat expérimental et que ce paragraphe aurait pu trouver sa place au chapitre suivant, mais dans la mesure où description et classement sont réunis dans une même démarche, nous avons choisi de placer ce paragraphe au chapitre des méthodes, en préliminaire à l'énoncé de tous les résultats.

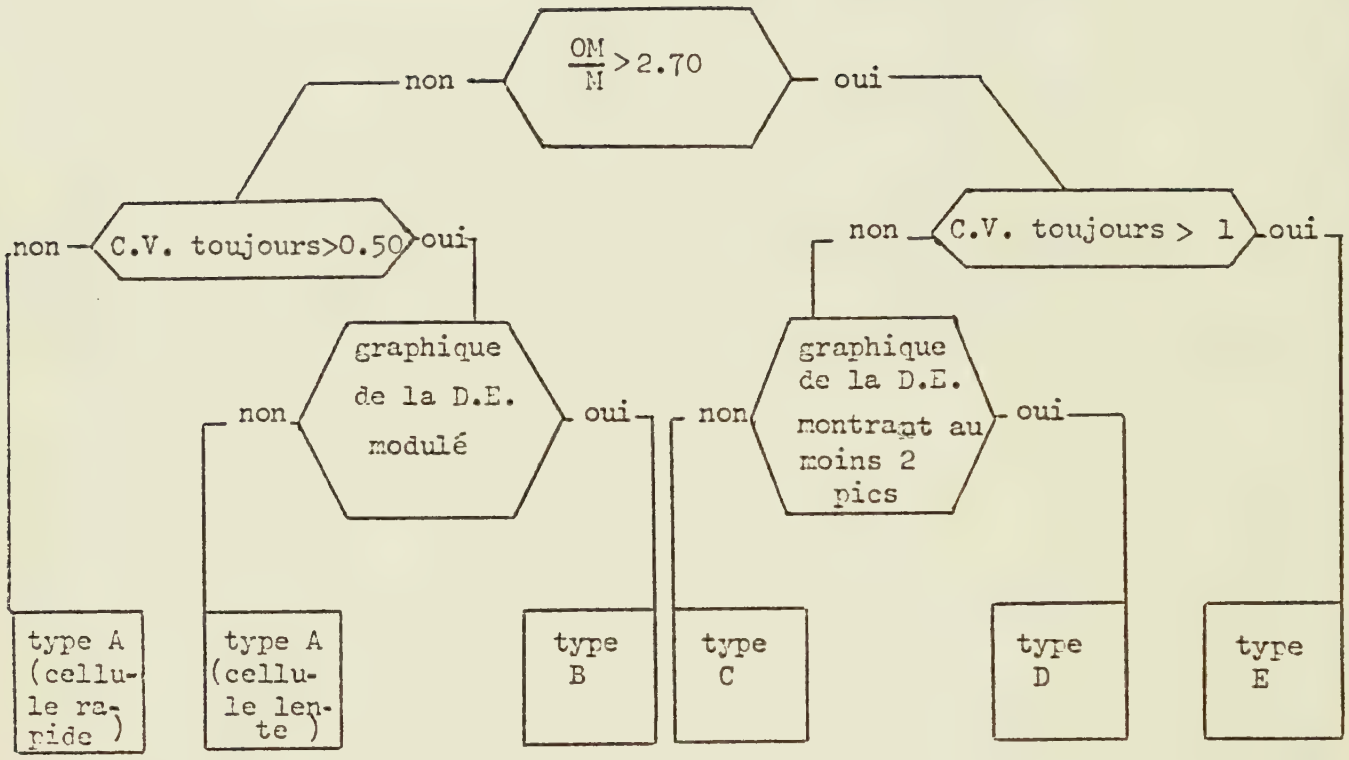


Tableau III_A_

Organigramme présentant la démarche suivie pour classer les séquences.

Ce classement a permis de regrouper en 5 catégories (type A à E) les séquences qui présentaient entre elles des ressemblances, bien mises en évidence par la valeur du CV et l'aspect de la courbe représentant la D.E. (Les cellules de type A lentes, peu nombreuses, ont été réunies aux cellules de type A plus rapides, dans la présentation des résultats.

B - MODES DE FONCTIONNEMENT OBSERVES

Chacun des cinq modes est illustré par un exemple (figures 12 à 16). Les graphiques sont accompagnés des paramètres statistiques correspondants.

Mode de fonctionnement de type A (Fig. 12)

- l'H.I. est unimodal
- l'H.I.C. montre des points bien étalés sur toute la surface du diagramme
- la courbe représentant la D.E. est plate.

Les cellules de ce groupe fonctionnent assez régulièrement sans qu'on distingue une organisation temporelle des impulsions (Indépendance statistique entre intervalles).

Mode de fonctionnement de type B (Fig. 13).

- l'H.I. est bimodal
- l'H.I.C., où les points représentant les couples intervalle court - intervalle court, intervalle court - intervalle moyen prédominent, traduit un fonctionnement en bouffées.
- la courbe représentant la D.E. est nettement modulée.

Les cellules de ce groupe fonctionnent en bouffées qui surviennent régulièrement, à des instants préférentiels qui se répètent dans le temps . La valeur de l'intervalle séparant les bouffées est donné par le deuxième mode de l'histogramme de répartition des intervalles, sa répétition dans le temps est mise en évidence par les oscillations de la courbe de la D.E., tandis que le premier pic correspond aux impulsions com-

posant les bouffées.

Mode de fonctionnement de type C (Fig. 14)

- l'H.I. est unimodal. L'effectif de la C_{VE} est important.

- l'H.I.C. montre une majorité de points situés le long des axes de coordonnées. Ces points correspondent à une organisation en couple intervalle court - intervalle long.

- la courbe représentant la D.E. possède un pic accentué (rapport $\frac{OM}{M}$ élevé) dont l'abscisse se situe près de l'origine des temps et qui traduit une probabilité forte pour un intervalle court d'être suivi par 1 ou n intervalles courts, eux-mêmes suivis par des intervalles longs et irréguliers. Les cellules de ce groupe fonctionnent en bouffées composées de quelques impulsions très rapprochées, ces bouffées étant séparées par des intervalles longs et irréguliers.

Mode de fonctionnement de type D (Fig. 15).

- l'H.I. est bimodal

- l'H.I.C. est composite et montre, en plus de la répartition des points qui traduit un fonctionnement en bouffées (voir mode de fonctionnement de type B) un nuage de points central, qui met bien en évidence la présence d'intervalles moyens, corrélés positivement.

- la courbe représentant la D.E., après un premier pic - de type C - en montre un second qui indique une probabilité encore forte pour le ou les intervalles courts d'être suivis par un intervalle moyen.

Les cellules de ce groupe fonctionnent avec des

bouffées assez rares, mais des impulsions isolées, séparées par des intervalles réguliers, peuvent apparaître entre ces bouffées.

Mode de fonctionnement de type E (Fig. 16)

- l'H.I. est unimodal.

- l'H.I.C. montre que les couples intervalle court - intervalle court sont majoritaires, mais que leur répartition est plus diffuse que dans le type C.

- la courbe représentant la D.E. débute par un pic dont le flanc descendant porte des indentations (marquées par des flèches sur la figure 16).

Les cellules de ce groupe fonctionnent avec des bouffées qui comportent de 3 à 10 impulsions et au sein desquelles l'intervalle moyen est plus long que pour le type C.

C - REMARQUES

- Définition du mode de fonctionnement.

L'activité cellulaire est enregistrée pendant des séquences dont la durée moyenne est de 1 à 2 minutes, les valeurs extrêmes allant de 25 secondes à 10 minutes (pour les cellules très lentes). De brefs changements dans l'organisation du train d'impulsions (une ou deux bouffées isolées dans une séquence de type A. par exemple) ne seront pas pris en compte dans la définition des modes. On ne fait état d'un mode de fonctionnement que si celui-ci a duré assez longtemps pour qu'on puisse l'identifier dans une séquence homogène. Une cellule enregistrée à intervalles réguliers peut par contre, montrer d'une séquence à l'autre, divers modes de fonctionnement. Nous reviendrons sur cette particularité quand nous définirons la "stabilité" cellulaire.

- Caractéristiques statistiques des modes de fonctionnement

A l'intérieur de chaque groupe, les paramètres statistiques présentent des ressemblances qu'on était en droit d'attendre. Les tests d'homogénéité pratiqués ont montré qu'on pouvait calculer des moyennes d'ensemble sur les séquences réunies dans ces groupes. Ces moyennes sont présentées au cours des chapitres suivants. Les résultats ont été répartis dans plusieurs catégories (par exemple pyramidales CA_1 pendant l'éveil, pyramidales CA_4 pendant l'éveil, pyramidales CA_1 après irradiation à 450 rads, etc ...) entre lesquelles on a bien entendu établi des comparaisons. Compte tenu de l'effectif ~~assez fournis~~ de ces catégories, on a pu comparer entre elles les valeurs moyennes de m, grâce à un test t de Student. Les résultats de ce test figurent en abrégé au bas des tableaux correspondants ; dans tous les cas on a retenu un coefficient de confiance de 95 %.

- Observations complémentaires

Parmi les cellules observées, certaines ont eu une activité spontanée tellement réduite que même après des temps d'enregistrement prolongés, un nombre d'impulsions suffisant pour permettre une analyse statistique, n'a pas été recueilli. D'autres, à activité spontanée soutenue ont pu brutalement s'arrêter de fonctionner pendant plusieurs secondes, voire plusieurs minutes, et reprendre leur rythme d'origine.

Ces deux aspects de l'activité cellulaire non comptabilisés par la méthode statistique décrite précédemment, sont néanmoins pris en considération et présentés dans l'énoncé des résultats.

Les premières cellules ont été appelées en abrégé C_i (i pour inhibition) et les secondes C_s (s pour silences), ces termes étant utilisés sans préjuger des phénomènes qui sont à l'origine de ces inhibitions.

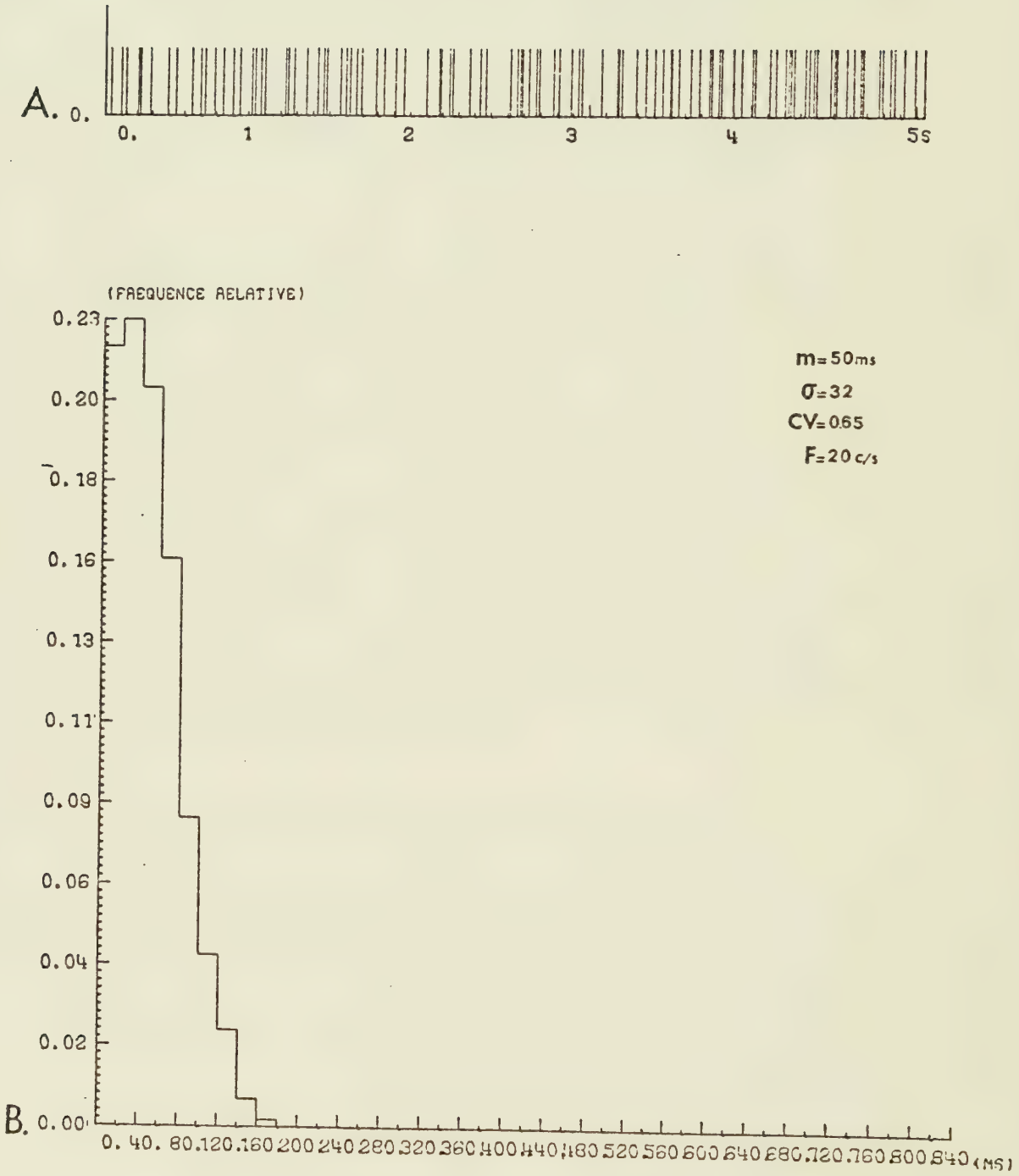


Figure 12 - Caractéristiques statistiques du mode de fonctionnement de type A.
Cellule pyramidale n° 157 (Aire CA_1. Eveil)

A - Allure du train d'impulsions pendant les premières secondes de la séquence analysée.

B - Histogramme de répartition des intervalles (H.I.) largeur de classe : 20 ms.

L'histogramme est unimodal. Le mode correspond à la classe ayant pour borne 40.60 ms.

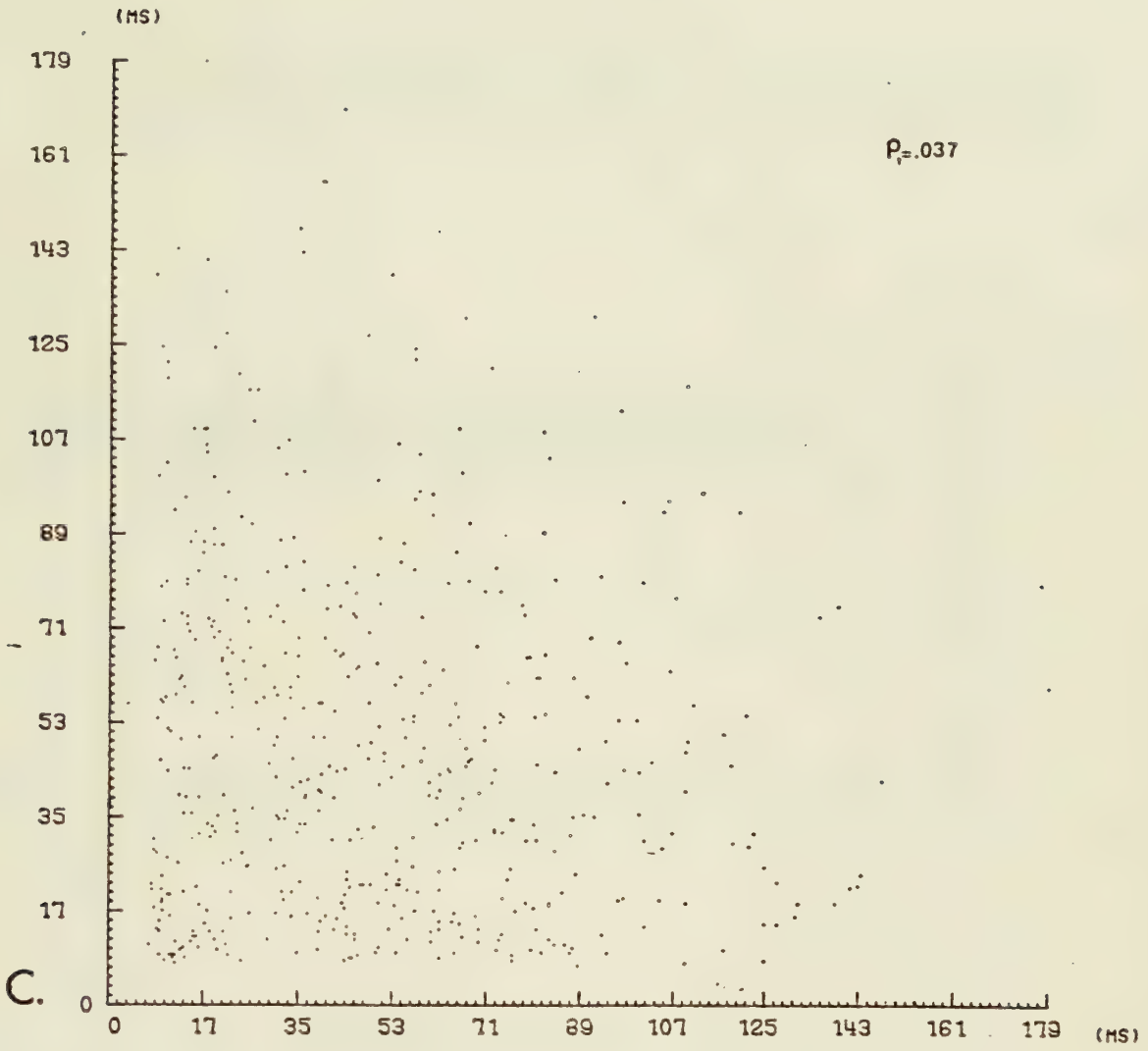


Figure 12 (suite)

C - Histogramme d'intervalles couplés (H.I.C.)

La répartition uniforme des points sur la surface du diagramme indique l'indépendance statistique entre intervalles.

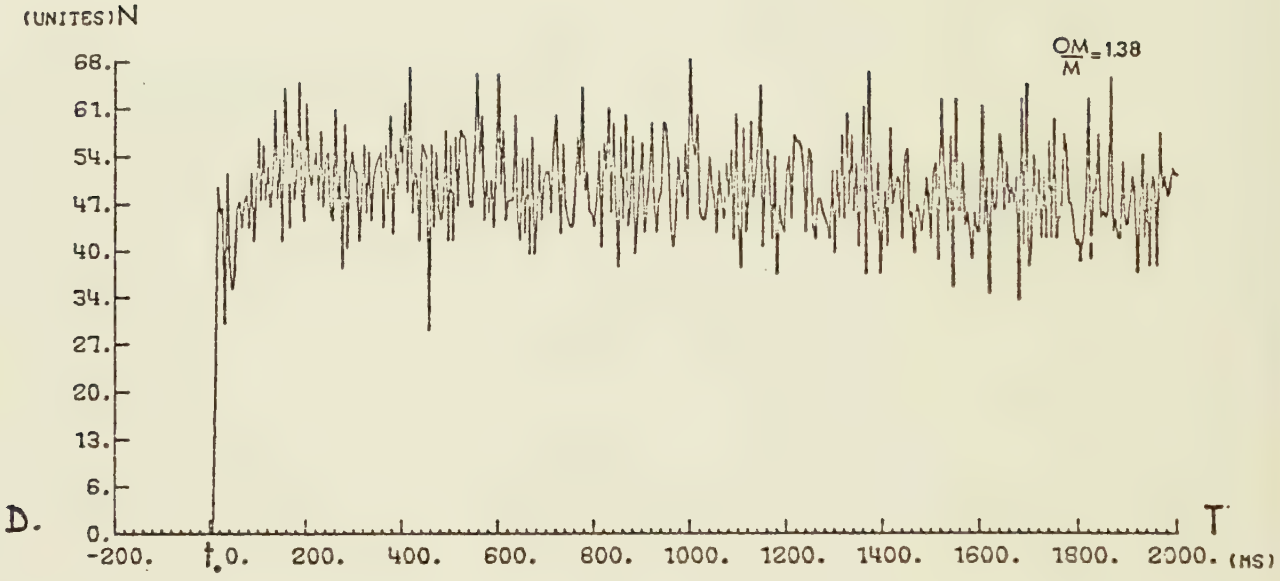


Figure 12 (suite)

D. Représentation graphique de la densité d'expectative.

Abscisse : T = fenêtre de calcul de la D.E. avec $T = \nu \Delta T$, $\tau = 5.10^{-3}$ s, $\nu = 400$, T = 2000 ms

Ordonnée : N = nombre d'impulsions par ΔT .

Etant donné une impulsion survenant à l'origine des temps t_o, la répartition des points d'ordonnée selon une courbe parallèle à l'axe d'abscisse indique que la probabilité d'apparition d'une impulsion sur un $i \Delta T$ est la même quel que soit i .

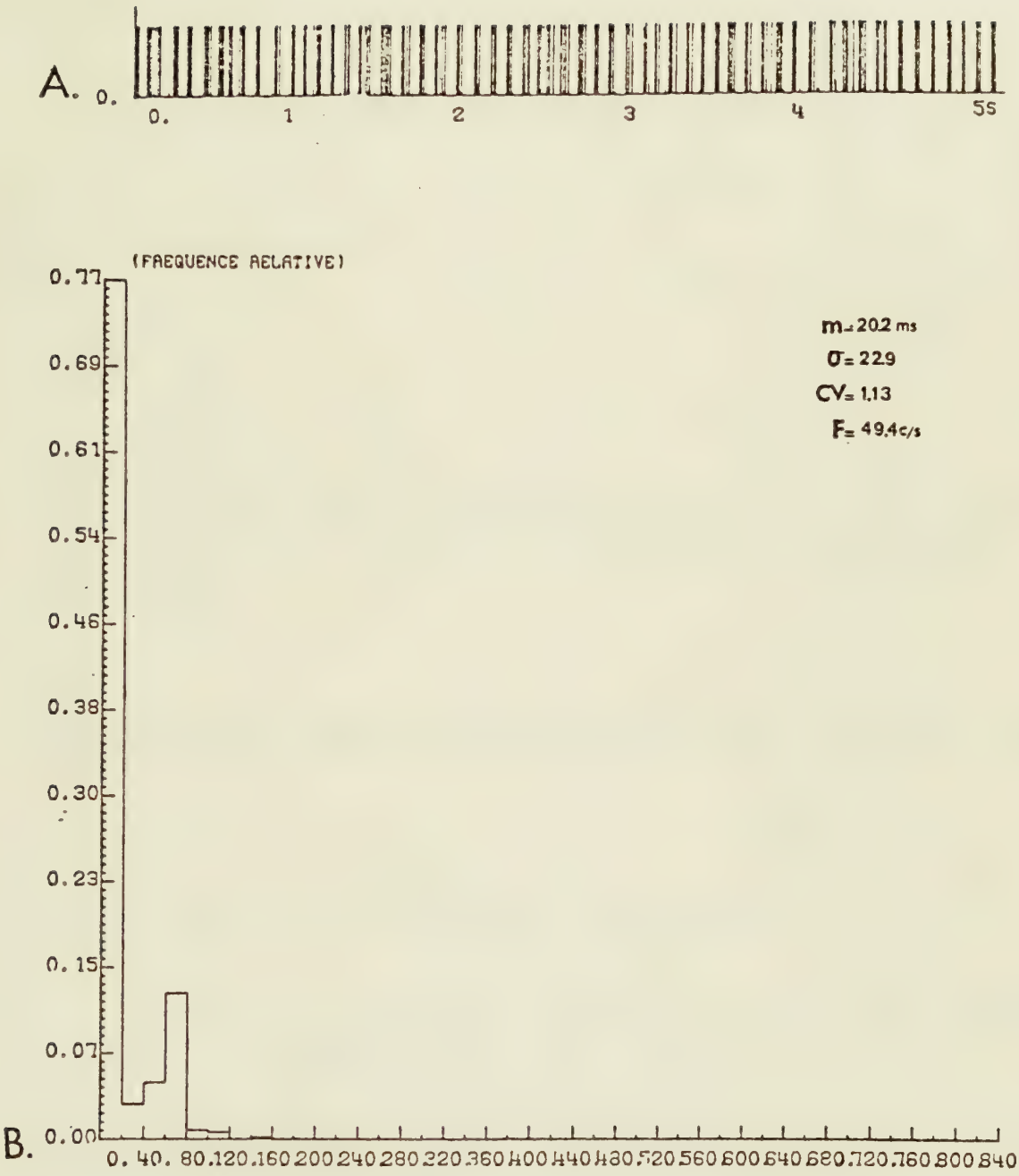


Figure 13 - Caractéristiques statistiques du mode de fonctionnement de type B. Cellule pyramidale n° 543 (Aire CA_1. Sommeil).

A - Allure du train d'impulsions, pendant les premières secondes de la séquence analysée.

B - Histogramme de répartition des intervalles (H.I.)

Il est bimodal. Le premier mode correspond aux intervalles courts (au sein de la bouffée) le second aux intervalles séparant les bouffées (60.80 ms).

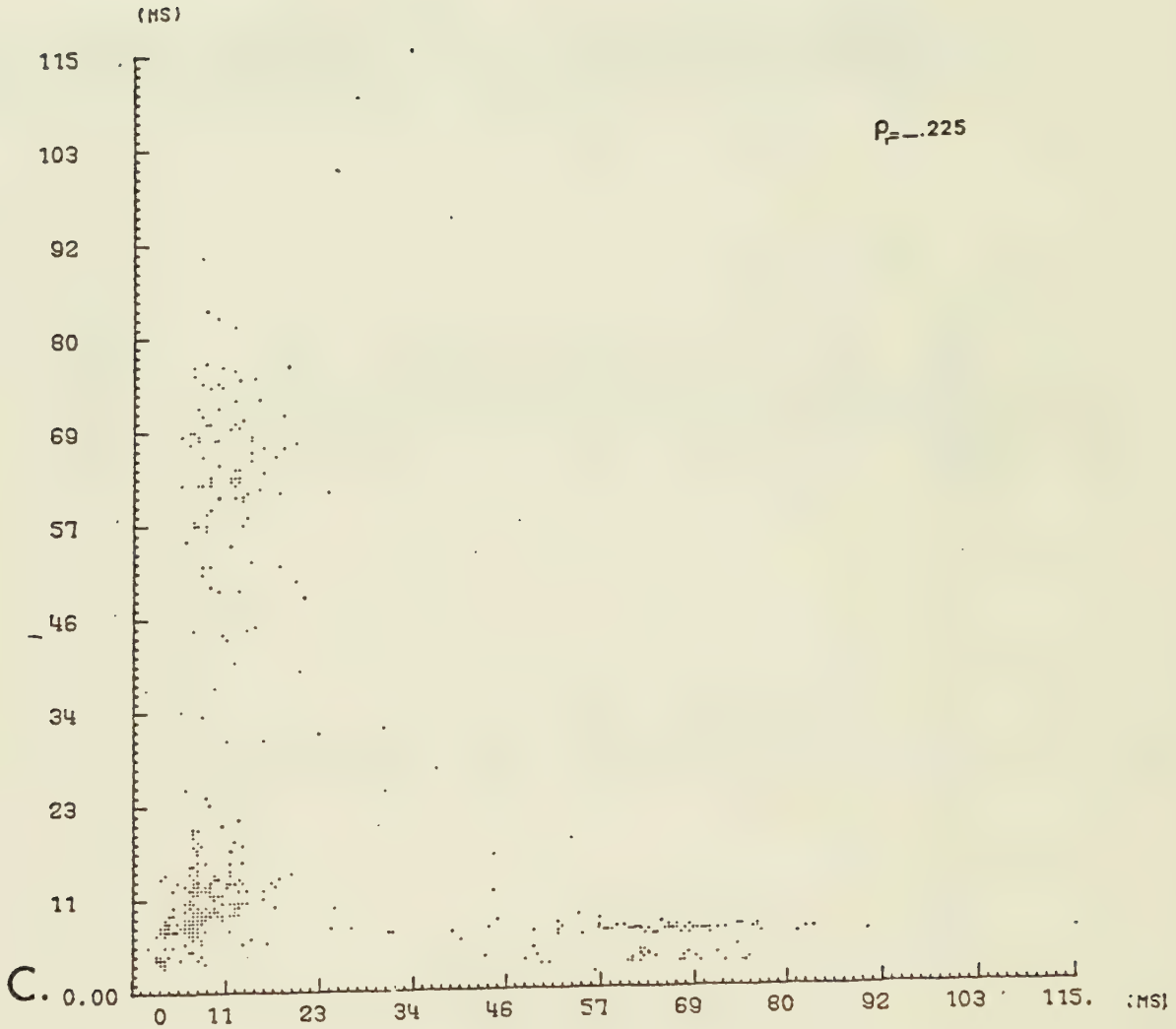


Figure 13 (suite)

C - Histogramme d'intervalles couplés (H.I.C.)

- Aux couples intervalle court - intervalle moyen correspondent des points grossièrement alignés le long des axes de coordonnées, tandis que, proches de leur intersection, se situent des points correspondant aux couples intervalle court - intervalle court. Cette disposition est caractéristique du fonctionnement en bouffées.

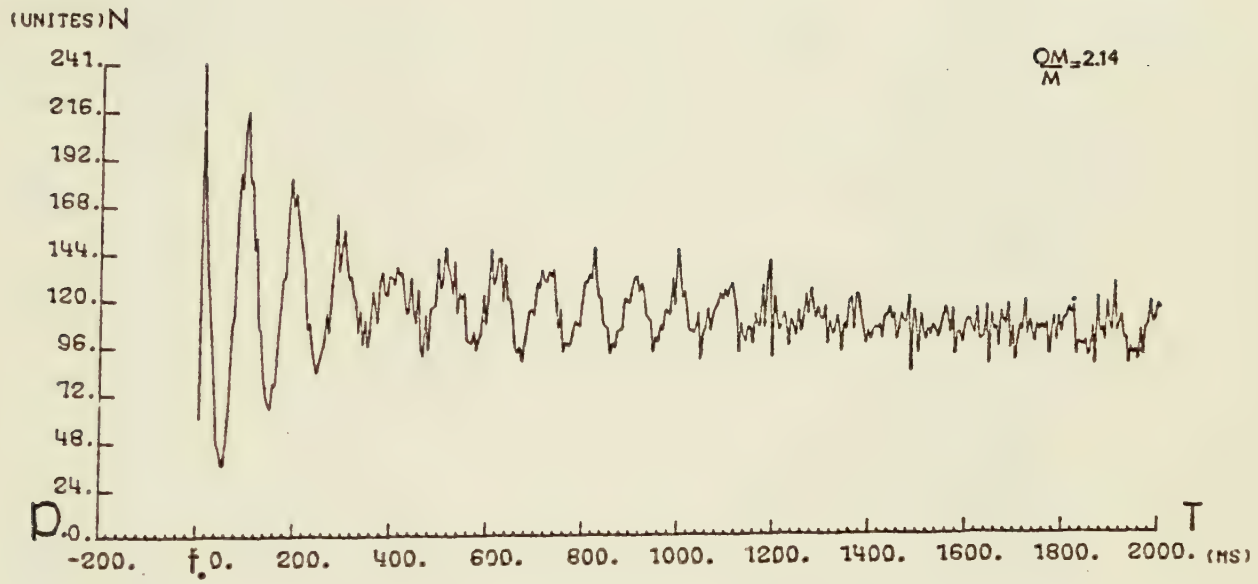


Figure 13 (suite)

D - Représentation graphique de la densité d'expectative (unités : voir fig. 12)

Le premier pic indique qu'il existe une probabilité forte pour que l'impulsion d'origine soit suivie immédiatement d'autres impulsions (spikes composant la bouffée) et les pics successifs qui modulent la courbe manifestent la périodicité d'apparition des impulsions suivantes. Les bouffées se répètent donc régulièrement dans le temps.

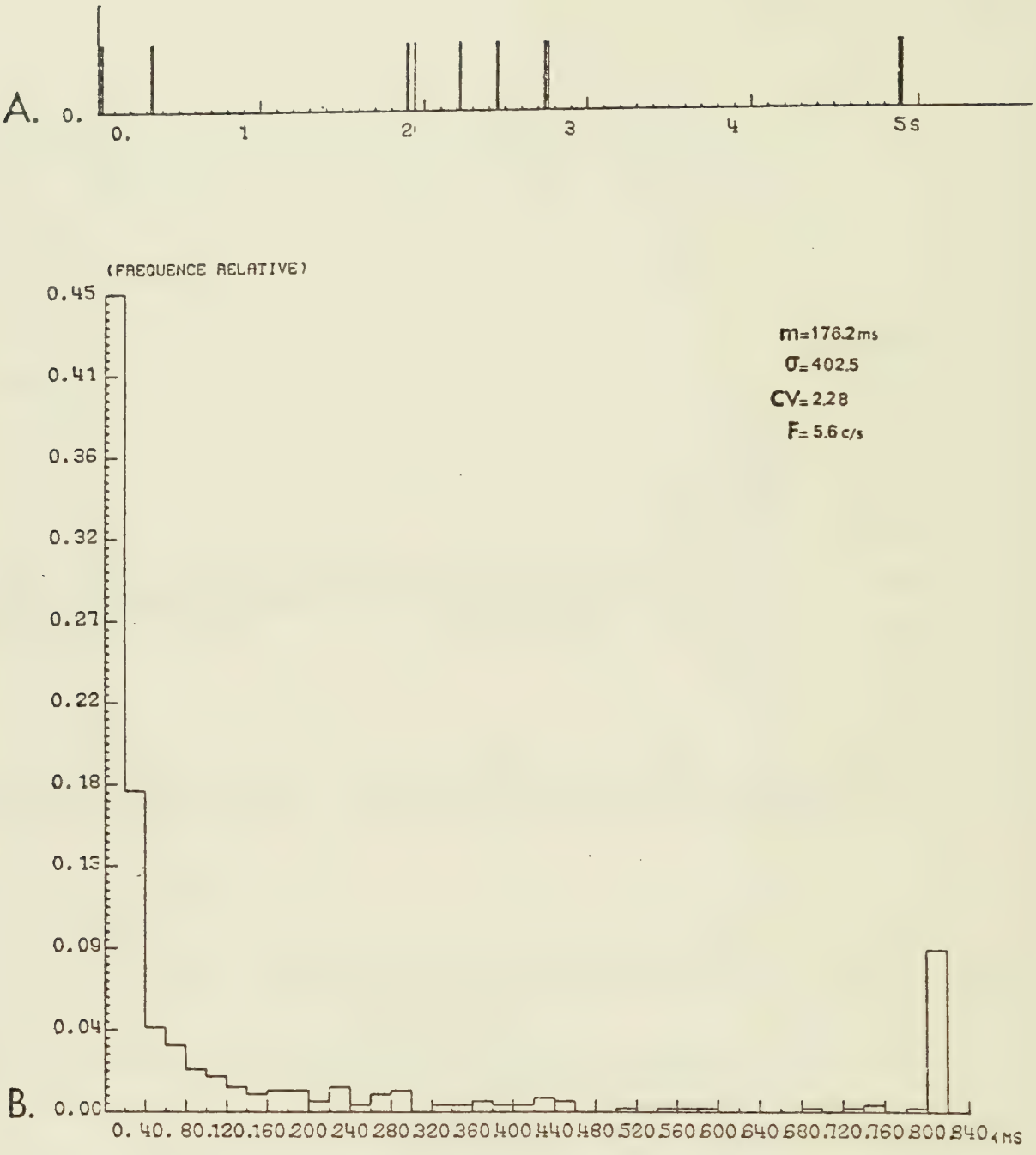


Figure 14 - Caractéristiques statistiques des modes de fonctionnement de type C. Cellules pyramidales n° 168 (Aire CA_1. Sommeil)

A - Allure du train d'impulsions, pendant les premières secondes de la séquence analysée

B - Histogramme de répartition des intervalles (H.I.)

L'histogramme est unimodal (classe de 0 à 20 ms). L'effectif de la classe des valeurs extrêmes (7,8 %) et le coefficient de variation élevé indiquent que les bouffées surviennent après des intervalles longs et irréguliers.

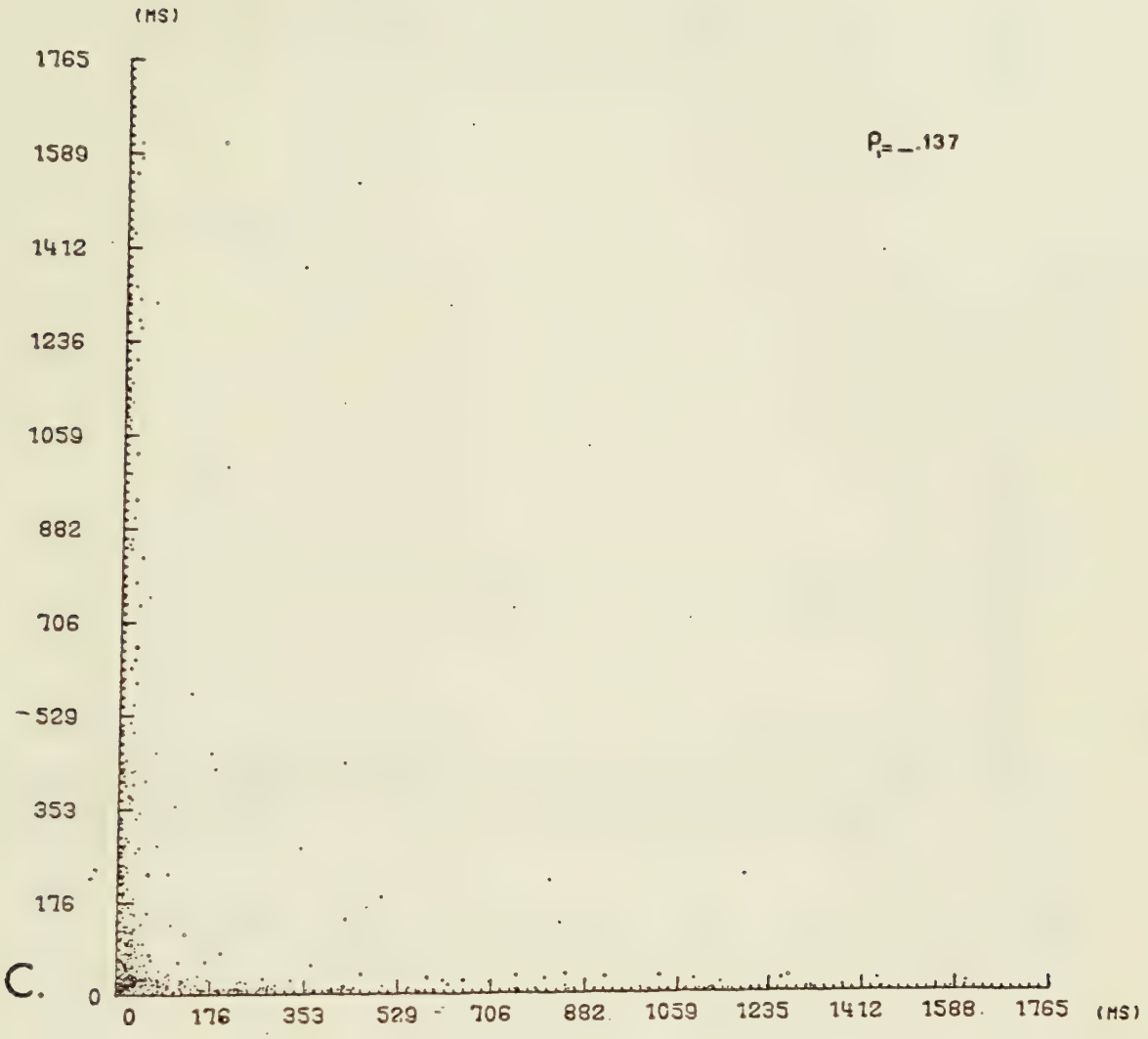


Figure 14 (suite)

C - Histogramme d'intervalles couplés H.I.C.

Les points qui correspondent aux couples intervalle court - intervalle court sont majoritaires. Ceux qui correspondent aux couples intervalle court - intervalle long (peu visibles sur le diagramme) sont situés à proximité des axes de coordonnées.

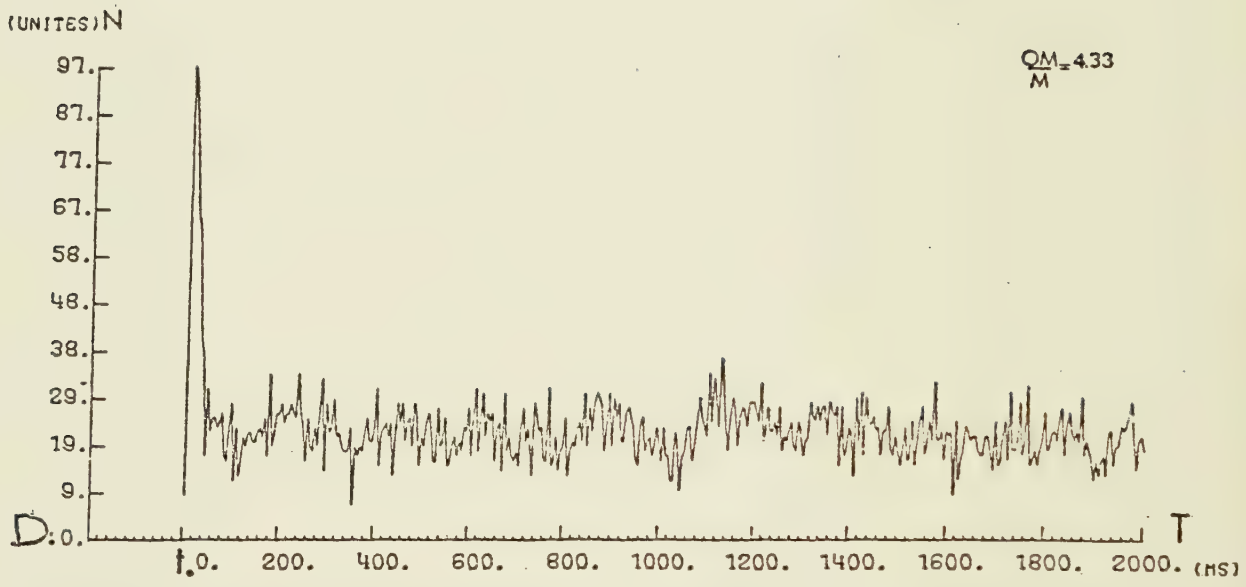


Figure 14 (suite)

D - Représentation graphique de la densité d'expectative (D.E.) Unités : voir figure 12).

La courbe débute par un pic très net qui indique une probabilité forte pour l'impulsion située à l'origine des temps d'être suivie d'une autre impulsion dans un intervalle de temps très court. Au-delà de cet intervalle, la probabilité de rencontrer une impulsion pendant un i ΔT est faible mais équivalente quel que soit i.

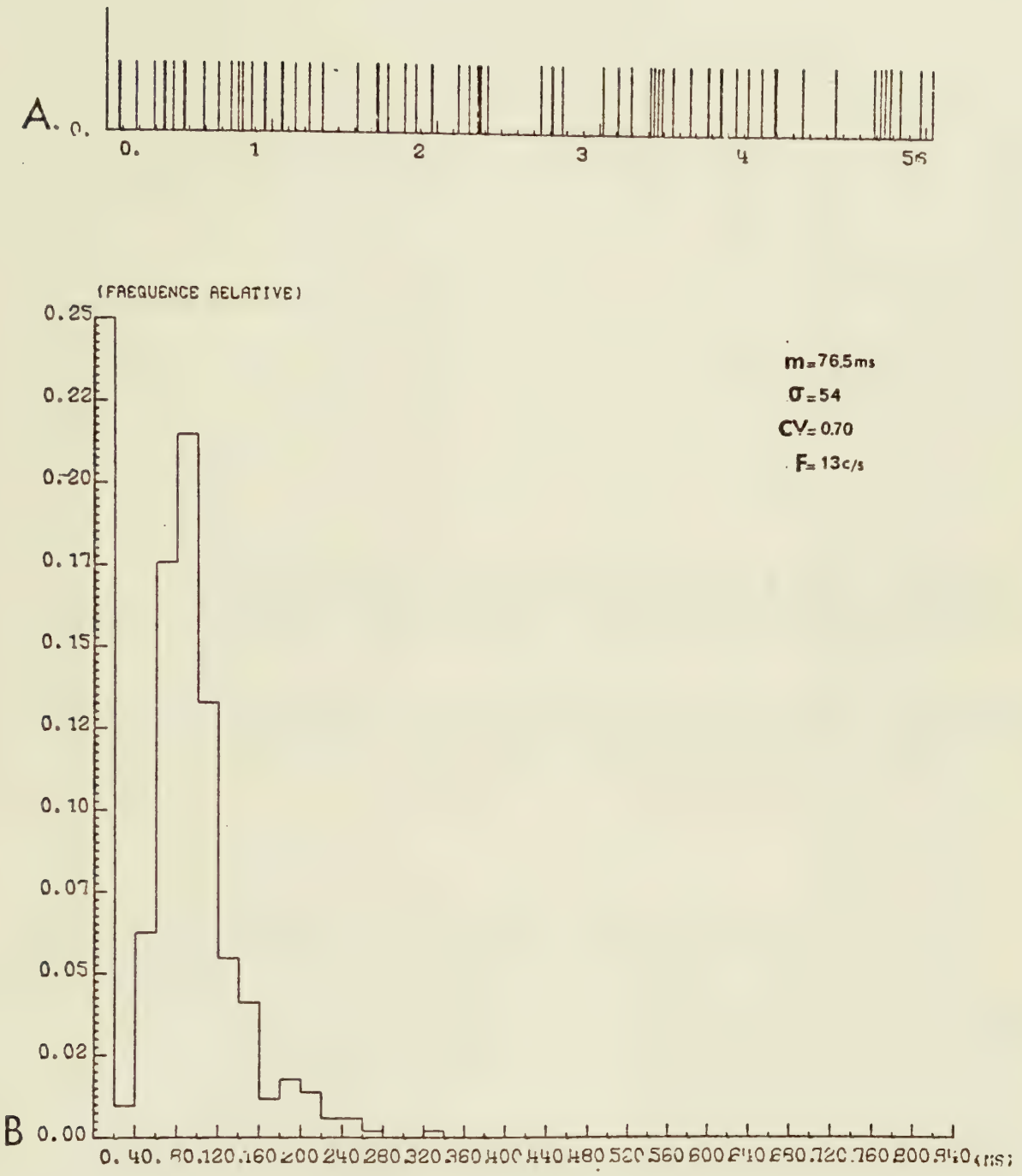


Figure 15 - Caractéristiques statistiques du mode de fonctionnement de type D. Cellule pyramidale n° 546 (Aire CA_1 - Eveil).

A - Allure du train d'impulsions pendant les premières secondes de la séquence analysée.

B - Histogramme de répartition des intervalles (H.I.)

L'histogramme est bimodal. L'effectif fourni du second mode (classe de 80 à 100 ms) est dû principalement aux intervalles de durée moyenne qui se mêlent aux bouffées.

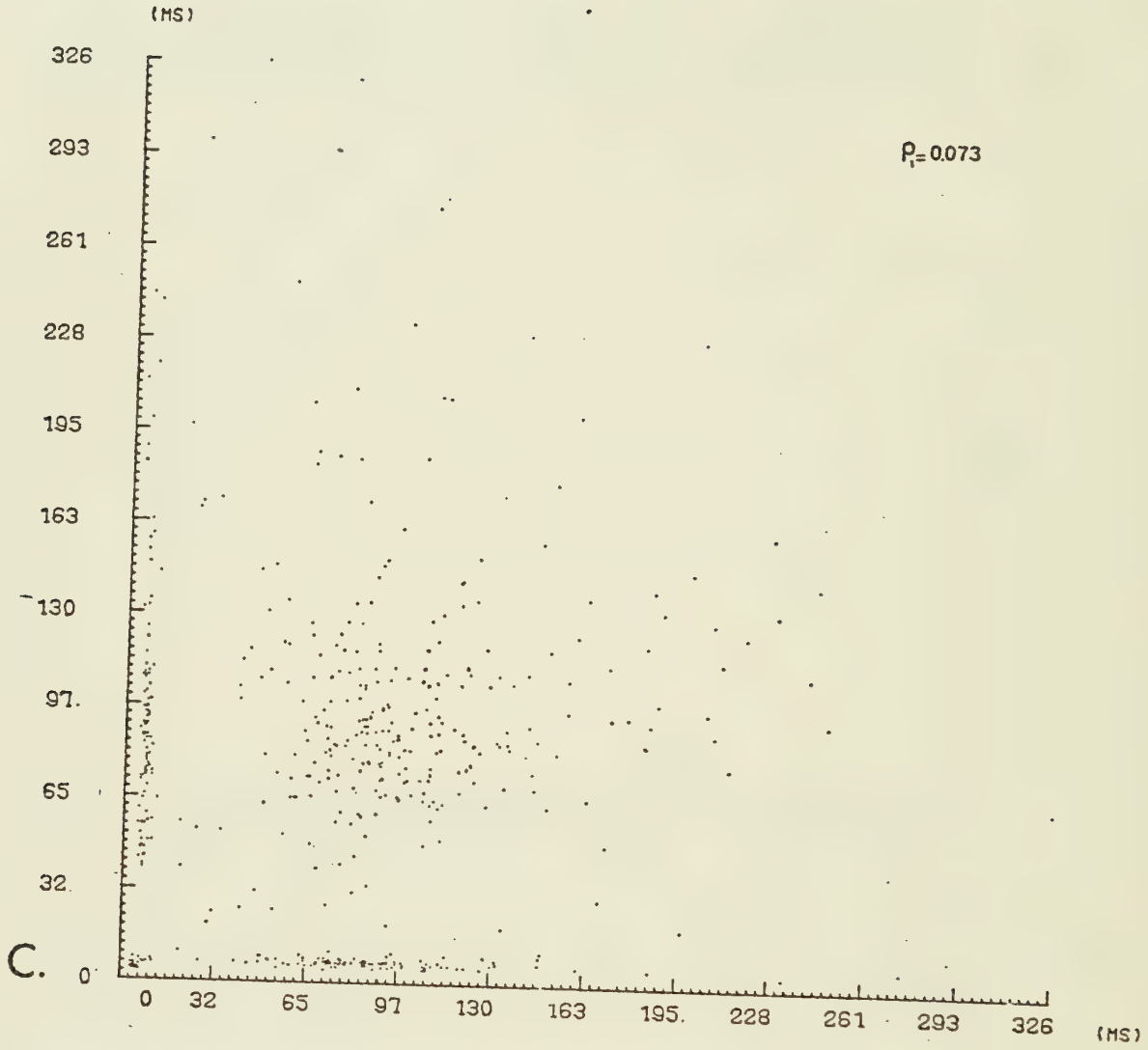


Figure 15 (suite)

C - Histogramme d'intervalle couplés (H.I.C.)

On reconnait dans la disposition des points correspondant aux couples intervalle long - intervalle court et intervalle court - intervalle court, les caractéristiques du fonctionnement en bouffées, tandis que les intervalles moyens se manifestent par un nuage de points situé au centre du diagramme.

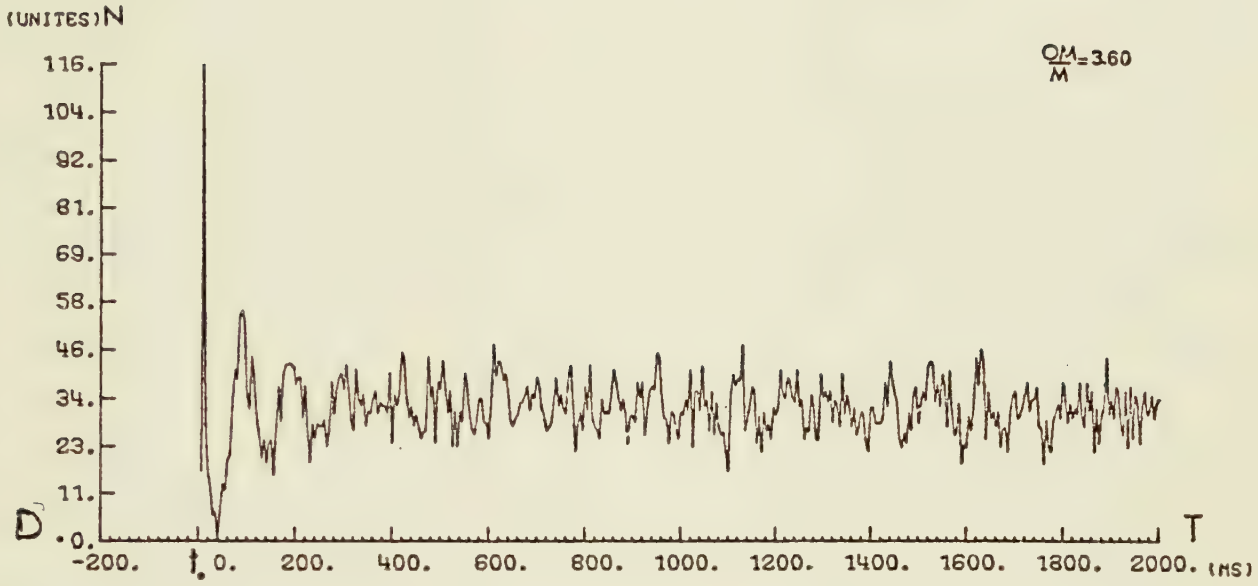


Figure 15 (suite)

D - Représentation graphique de la densité d'expectative (unités : voir fig. 12)

Après un pic de type C (voir légende fig. 14) la courbe montre un second pic moins ample, qui indique une probabilité encore forte pour les impulsions groupées près de l'origine des temps d'être suivies d'une impulsion après un intervalle de temps ± ΔT (100 ms).

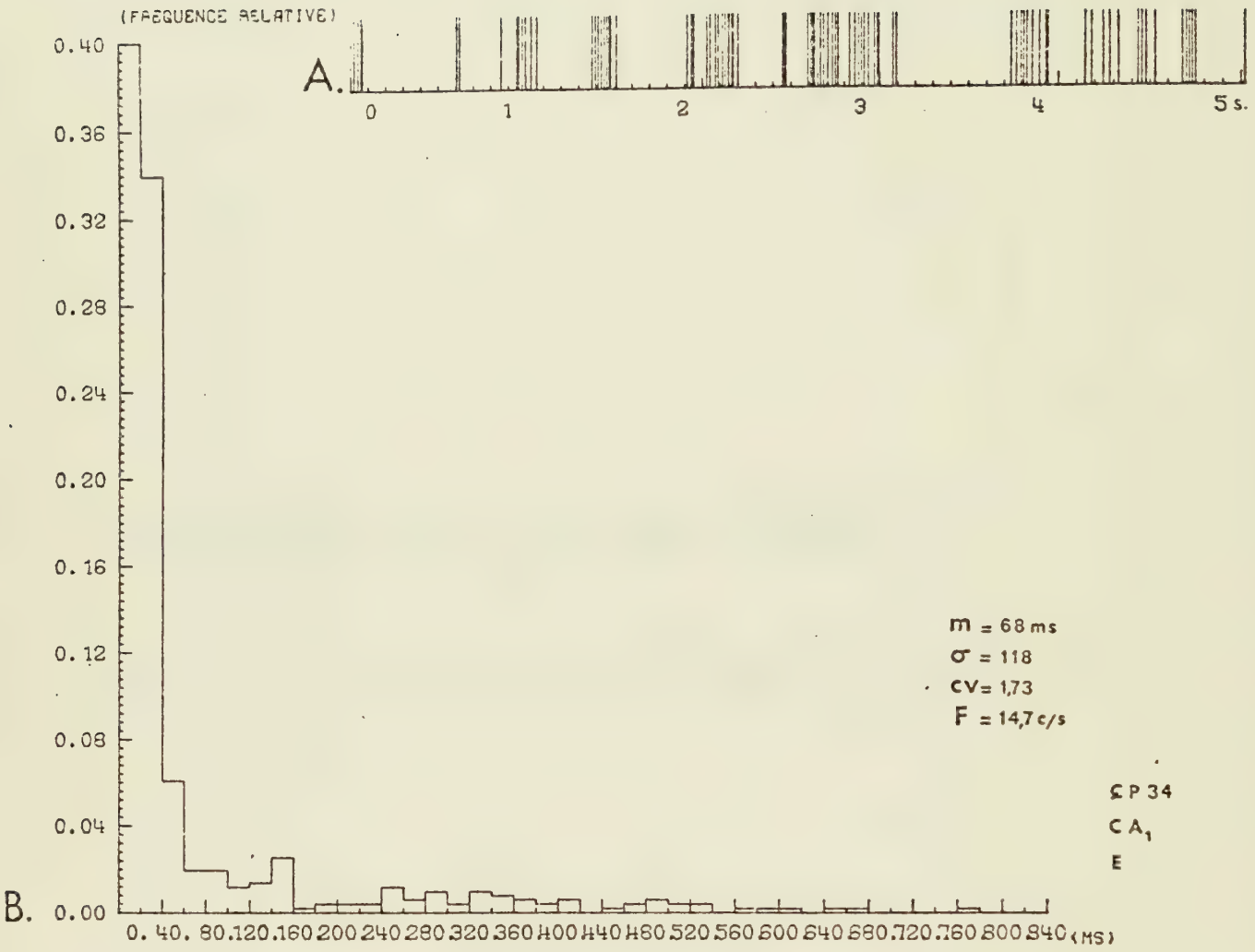


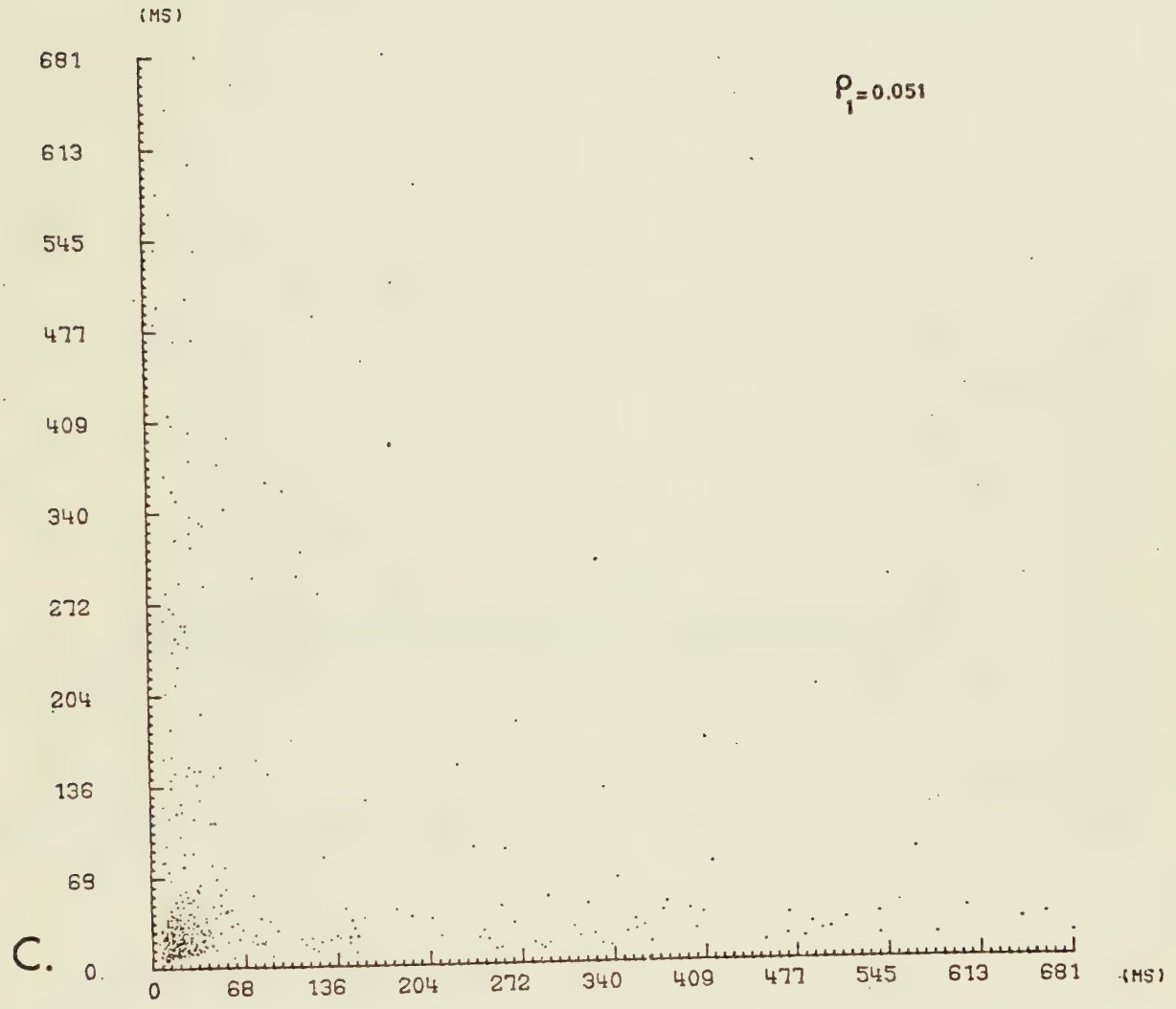
Figure 16 - Caractéristiques statistiques du mode de fonctionnement de type E. Cellule pyramidale n° 156 (Aire CA_1 - Eveil).

A - Allure du train d'impulsions pendant les premières secondes de la séquence analysée.

B - Histogramme de répartition des intervalles (H.I.)

L'histogramme est unimodal.

Le mode (classe de 0 à 20 ms) correspond aux nombreux intervalles courts dus à l'organisation des impulsions en longues bouffées.



C.

Figure 16 (suite)

C - Histogramme d'intervalles couplés (H.I.C.)

Les couples intervalle court - intervalle court(et intervalle court - intervalle long)sont majoritaires, mais leur répartition est plus diffuse que dans le type C.

D.

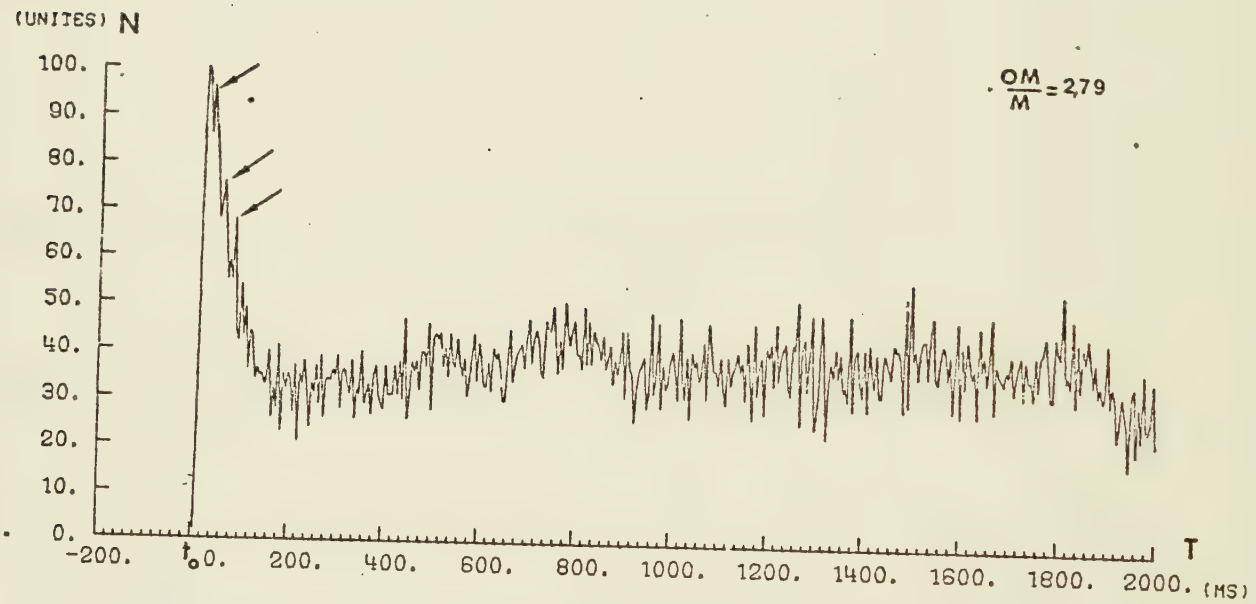


Figure 16 (suite)

D - Représentation graphique de la densité d'expectative (Unités : voir Fig. 12)

La courbe débute par un pic dont le flanc descendant porte des indentations (indiquées par des flèches) qui mettent en évidence une probabilité forte pour l'impulsion située à l'origine des temps, d'être suivie par une série d'impulsions séparées par des intervalles courts.

CHAPITRE IV

RESULTATS OBTENUS CHEZ LES ANIMAUX TEMOINS

AVANT-PROPOS

Parmi les modes de fonctionnement qui viennent d'être décrits, certains apparaissent plus souvent que d'autres. Nous avons voulu voir si ces différences de répartition étaient liées au type de cellules analysées ou à l'état de vigilance, tel que nous pouvions l'apprécier sur une préparation aiguë. Nous avons donc classé nos résultats en deux groupes : pyramidales du champ CA_1 (200 cellules) et pyramidales du champ CA_4 (50 cellules). Au sein de ces 2 groupes, nous avons distingué les cellules enregistrées quand l'électrocorticogramme et l'activité hippocampique présentaient les caractéristiques de l'éveil (voir chapitre II, paragraphe I) et celles enregistrées pendant les périodes de sommeil. Ne pouvant pas mesurer l'activité musculaire et les mouvements oculaires, nous ne devrions en toute rigueur parler que d'observations faites pendant l'apparition d'un E.E.G. de sommeil. Toutefois, pour plus de commodité, nous avons résumé cette expression dans le seul mot de sommeil (DORMONT (1972) -56-).

Au cours de ce chapitre, nous exposerons successivement :

- les résultats obtenus pour les pyramidales du champ CA_1 pendant l'éveil puis pendant le sommeil, avec comparaison des résultats en fonction du niveau de vigilance.

- les résultats obtenus pour les pyramidales du champ CA_4 pendant l'éveil puis pendant le sommeil avec comparaison des résultats en fonction du niveau de vigilance et comparaison entre les champs CA_4 et CA_1.

I - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_1 PENDANT L'EVEIL

A - RESULTATS GENERAUX

Les principaux résultats obtenus pour les pyramidales du champ CA_1 (en abrégé $P.CA_1$) pendant l'éveil figurent sur le tableau IV.A, selon une présentation qui sera conservée tout au long de l'exposé des résultats. Les valeurs moyennes des paramètres statistiques calculées sur l'ensemble des séquences sont portées au bas du tableau. A chaque mode de fonctionnement correspond un certain pourcentage des séquences analysées et un nombre N de cellules. Le nombre total des cellules figurant au bas du tableau (144) dépasse le nombre réel des unités analysées pendant l'éveil (103) du fait qu'une même cellule peut fonctionner suivant plusieurs modes.

La moyenne $\bar{m}$ est donnée en ms et la fréquence $\bar{F}$ en c/s. Le contenu de la classe des valeurs extrêmes (C_{VE}) est pris en considération quand il représente au moins 5 % des effectifs. Les valeurs portées sur le tableau correspondent au pourcentage des séquences pour lesquelles le contenu de la classe poubelle était significatif.

En se reportant au tableau IV.A, on remarque :

- que les effectifs des divers modes sont inégaux (cette inégalité apparaît clairement sur le diagramme circulaire qui accompagne le tableau IV.A).

- que d'un mode de fonctionnement à l'autre, les paramètres statistiques sont différents, les cellules étant plus ou moins rapides ($\bar{m}_D < \bar{m}_A < \bar{m}_B < \bar{m}_E < \bar{m}_C$) et plus ou moins régulières ($\overline{CV}_A < \overline{CV}_B < \overline{CV}_D < \overline{CV}_E < \overline{CV}_C$).

- que le mode A est le plus fréquemment rencontré (35 %). Les intervalles entre impulsions sont assez réguliers ($\overline{CV}$ < 1 et effectif de la C_{VE} peu fourni) la fréquence $\overline{F}$, élevée par rapport à la moyenne générale, peut parfois atteindre 20 c/s. A l'opposé, on trouve dans le groupe A des cas rares de cellules très lentes (F < 2 C/s) mais néanmoins régulières.

- que le mode D arrive en seconde position (26 %), bien caractéristique lui aussi de l'éveil. Des impulsions isolées apparaissent d'abord à intervalles réguliers (≃ 100 ms) puis survient une bouffée où les impulsions sont greffées sur une onde de dépolarisation ample et durable (de 30 à 100 ms).La particularité de ces bouffées tient au fait que le voltage des spikes qui les composent décroît progressivement du premier au dernier. Cette diminution progressive de l'amplitude des spikes est due à la dépolarisation de la membrane par la sommation de post-potentiels dépolarisants. Ce phénomène que nous avons déjà décrit, peut être cyclique et reprendre après un silence prolongé de 20 à 30 secondes. La présence des intervalles réguliers apparaissant entre les intervalles courts regroupés en bouffées, se manifeste dans les H.I., bimodaux dans 50 % des cas. Le second mode a pour bornes 100.120 ms ou plus rarement 220.240 ms.

- que le mode B (14 %) se caractérise par des bouffées régulières ($\overline{CV}$ < à la moyenne générale) qui apparaissent le plus souvent à la fréquence de 5 à 7 c/s. Les H.I. sont bimodaux dans 35 % des cas, le deuxième mode ayant pour bornes 140 à 150 ms, ou plus rarement 180 à 200 ms.

- que le mode C (13 %) montre l'intervalle moyen le plus long et le $\overline{CV}$ le plus fort. Les bouffées de quelques impulsions à fréquence interne élevée, sont séparées par des intervalles longs et irréguliers, ce qui explique la

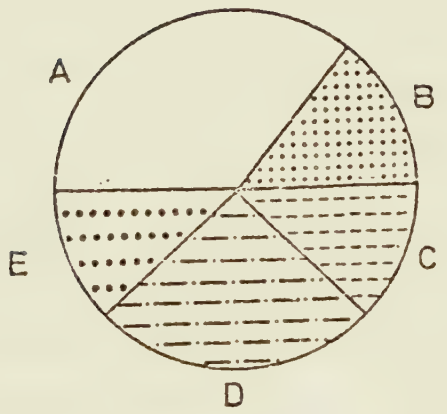
valeur de ces paramètres et l'effectif fourni de la classe des valeurs extrêmes. Comme il se doit, le rapport $\frac{OM}{M}$ a la valeur maximale.

- que le mode E (12 %) a pour $\overline{m}$ et $\overline{CV}$ des valeurs proches du mode C. En effet, l'organisation temporelle des impulsions est peu différente dans les deux cas. Mais quand les cellules fonctionnent sur le mode E, les bouffées sont séparées par des intervalles moins longs (faible effectif des C_{VE}). Ces bouffées, décrites au chapitre III, donnent au graphique de la D.E. un pic moins accentué que pour le mode C, d'où la valeur plus faible du rapport $\frac{OM}{M}$.

Mode	% des séquences analysées	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. Unimodaux %
A	35	47	1,70	120	100	0,85	8,3	3,5	92
B	14	28	2,20	145	240	1,10	6,7	8	65
C	13	18	8,50	185	415	1,70	5,4	50	85
D	26	35	2,90	98	105	1,20	10,2	5	50
E	12	16	3,40	165	370	1,65	6	10	100
Ensemble des observations	100	144	3,15	130	210	1,25	7,6	11	82

Tableau IV. A

Principaux résultats caractérisant le fonctionnement des cellules pyramidales du champ CA_1 pendant l'éveil.



EVEIL

Diagramme résumant les divers modes de fonctionnement cellulaires observés dans le champ CA_1 pendant l'éveil.

HOMOGENEITE DES RESULTATS

Nous avons comparé entre elles les valeurs des paramètres statistiques rassemblés dans ces divers groupes, à l'aide de test d'homogénéité classique. Le tableau IV-B montre les résultats obtenus pour le coefficient de variation considéré dans ce cas comme une variable aléatoire quelconque. Les groupes les plus homogènes sont ceux qui apparaissent d'emblée les plus typés (A, B, C). Les résultats sont alors très bien groupés et la dispersion n'est pas plus grande que l'on considère les $\overline{CV}$ les plus faibles (Mode A) ou les plus forts (Mode C).

On aurait pu attendre un plus grand regroupement des valeurs dans le mode D, qui correspond à un fonctionnement bien caractéristique de la cellule pyramidale, mais si on se reporte aux H.I., deux types d'intervalles préférentiels sont mis en évidence, de longueurs différentes, l'organisation temporelle des trains d'impulsions est la même dans les deux cas mais il s'agit tantôt de cellules rapides, tantôt de cellules plus lentes.

MODE	$\overline{m}_{cv}$	$\overline{\sigma}_{cv}$	$\overline{CV}_{cv}$
A	0,85	0,36	0,45
B	1,10	0,48	0,44
C	1,70	0,74	0,44
D	1,20	0,69	0,58
E	1,65	0,92	0,55

Tableau IV-B - Etude de la dispersion des différentes valeurs des coefficients de variation réunis au sein d'un même mode de fonctionnement.

- le CV est considéré comme une variable aléatoire quelconque.
- les CV_{cv} montrent que les valeurs de ce paramètre sont bien homogènes au sein d'un mode de fonctionnement.

B - OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRES

Sur l'ensemble des cellules analysées, 14 % ont montré des interruptions prolongées de l'activité spontanée, suivie d'une réapparition des décharges à leur rythme d'origine. Ces cellules (Cs) se retrouvent en majorité dans le groupe A.

Parmi les cellules observées, 5 % ont été du type Ci (activité spontanée trop réduite pour permettre une analyse statistique).

C - STABILITE DES CELLULES

L'activité spontanée des cellules pyramidales décrite par cette méthode apparaît donc hétérogène, les types de fonctionnement étant néanmoins aisés à définir. Toutefois, après l'étude complète de la population, il nous a paru nécessaire de savoir si une cellule donnée fonctionnait toujours de la même façon ou si elle pouvait passer spontanément d'un mode de fonctionnement à un autre. En effet, la première étape de l'analyse statistique, pour indispensable qu'elle soit, demandait à être nuancée en tenant compte du fait qu'une même cellule pouvait éventuellement trouver sa place dans plusieurs groupes.

Le terme de "stabilité cellulaire" doit être entendu dans le sens suivant : dans les limites de notre observation on a constaté que 60 % des cellules montrent un seul mode de fonctionnement. Ces cellules sont dites stables. Les autres, 40 %, qui montrent plusieurs modes sont dites instables. Parmi les cellules instables, 82 % fonctionnent sur deux modes et 18 % sur trois. C'est donc le caractère de stabilité qui domine, les cellules les plus

stables, étant rencontrées dans les groupes A et D. Ceci renforce l'idée que ces modes de fonctionnement (61 % des effectifs pendant l'éveil) sont plus caractéristiques que les autres, de ce niveau de vigilance. Les cellules instables montrent souvent en alternance les modes D et B ou C et D, mais toutes les autres combinaisons entre modes ont pu être observées.

D - ACTIVITE SPONTANEE DES P.CA$_1$ PENDANT LE RYTHME THETA HIPPOCAMPIQUE

Les résultats précédents concernent toutes les séquences enregistrées pendant l'éveil, à la fois quand le tracé hippocampique, tel que l'a décrit STUMPF (1965) -225-, montre des activités rapides qui se surajoutent à des ondes lentes (3 à 4 c/s) et peu amples que pendant les phases de thêta hippocampique.

Il nous a paru intéressant de regrouper les séquences où le thêta hippocampique apparaissait à l'exclusion de tout autre rythme, et de les comparer aux résultats d'ensemble. Les valeurs des paramètres statistiques figurent au tableau IV-C ; elles correspondent à l'activité de 31 cellules pyramidales.

Par rapport aux résultats d'ensemble, on constate que les cellules sont moins rapides ($\overline{m}$ = 190 ms contre $\overline{m}$ = 130 ms) et plus irrégulières ($\overline{CV}$ = 1,48 contre $\overline{CV}$ = 1,25). La proportion de cellules C_s est plus élevée (17 % contre 14 %). On ne trouve pas, comme on aurait pu attendre, un fonctionnement rythmique strict dont la fréquence aurait pu être celle du thêta hippocampique. Néanmoins, l'effectif du groupe B est nettement plus fourni (26 % contre 14 %). Ces cellules fonctionnent avec des bouffées régulières dont la

fréquence d'apparition est de 4,5 à 8 c/s dans 75 % des cas et dans cette fraction, de 5 c/s dans 50 % des cas. Parmi les cellules étudiées, 16 ont été "stables" (52 %) et 15 "instables" (48 %). Donc, quand le rythme thêta apparaît, l'activité spontanée des cellules pyramidales se trouve partiellement modifiée. Mais toutes les cellules ne sont pas concernées. Certaines d'entre elles semblent au contraire être inhibées, comme en témoignent les interruptions prolongées de l'activité spontanée, les autres ne montrent aucune différence.

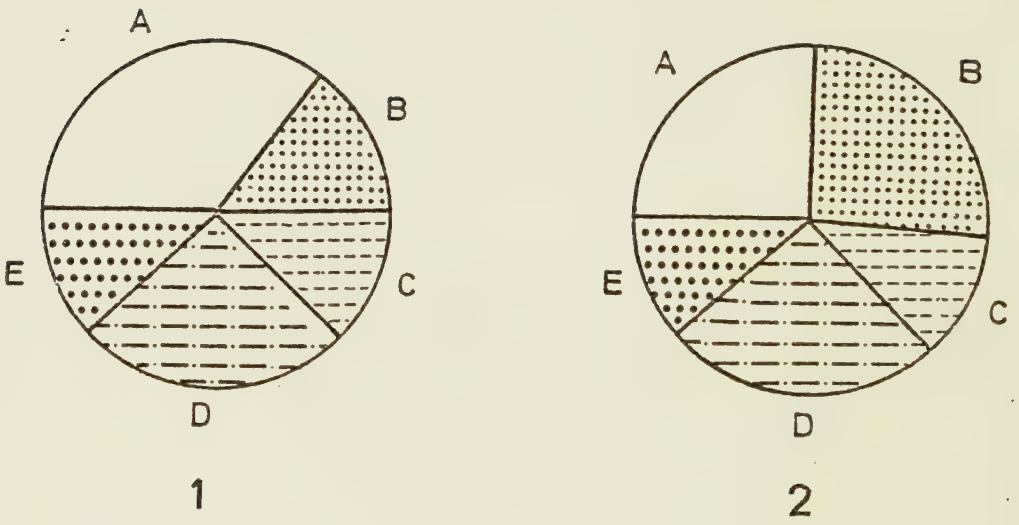
Signalons que nous n'avons que très rarement observé le "thêta unitaire" tel que l'ont décrit FUJITA et SATO. En cela nous rejoignons la plupart des auteurs qui travaillent sur l'animal adulte et utilisent des microélectrodes extracellulaires et chez qui nous n'avons jamais trouvé mention du "thêta unitaire". Ces fluctuations du potentiel de membrane, qui peuvent ne pas être accompagnées de l'émission de spike, n'ont pas fait de notre part l'objet d'une analyse.

Paramètres statistiques						
$\frac{\overline{OM}}{\overline{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE}	H.I. unimodaux
3,80	190	290	1,48	5	22 %	60 %

Modes de fonctionnement				
A	B	C	D	E
25 %	26 %	11,5 %	25,5 %	11,5 %

TABLEAU IV-C

Principaux résultats caractérisant l'activité cellulaire des P.CA_1 enregistrées pendant le rythme thêta.



1 2

Diagrammes résumant les divers modes de fonctionnement cellulaire observés dans le champ CA_1 :

1. Pendant toutes les séquences d'éveil.
2. Pendant les séquences de rythme thêta pur. L'effectif du mode B s'accroît au détriment de celui du mode A.

II - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_1 PENDANT LE SOMMEIL

A - RESULTATS GENERAUX

Les principaux résultats obtenus pour les $P.CA_1$ pendant le sommeil figurent au tableau IV-D. En se reportant aux moyennes d'ensemble, on constate que les cellules sont plus lentes et plus irrégulières, mais tous les modes de fonctionnement rencontrés pendant l'éveil se retrouvent. On n'a donc pas observé un mode de fonctionnement qui soit propre à un niveau de vigilance donné.

Par contre, les effectifs de chaque groupe sont modifiés :

- Le mode C est maintenant le plus fréquent (30 % contre 13 % pendant l'éveil) et ses caractéristiques sont bien marquées : intervalle moyen le plus long, $\overline{CV}$ et rapport $\frac{\overline{OM}}{M}$ très élevés, effectif fourni de la C_{VE}.

- Le mode A arrive en seconde position (24 %) mais les cellules sont plus lentes que pendant l'éveil et surtout plus irrégulières. Notons que les trains d'impulsions rapides et assez réguliers qui donnent aux courbes des D.E. l'image la plus caractéristique du type A sont rares pendant le sommeil.

- Le mode B voit son effectif passer de 14 à 20 %. Bien qu'il ne dépasse pas celui du mode A, nous considérons cette augmentation comme une des caractéristiques du sommeil car le type B y est bien marqué. Les bouffées d'impulsions surviennent régulièrement ($\overline{CV}$ < à la moyenne générale), leur fréquence peut aller de 1 à 10 bouffées par seconde, mais il est le plus souvent de 7 par seconde.

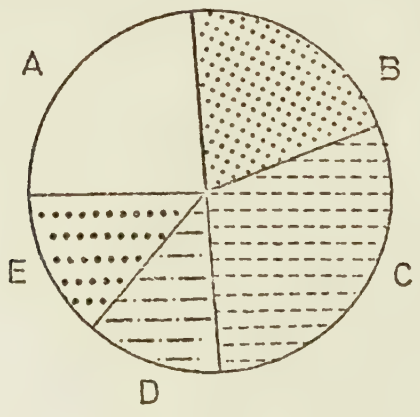
- Le mode D est maintenant le moins représenté (12 % contre 26 % pendant l'éveil), mais il est intéressant de souligner sa présence, certains auteurs ayant considéré ce type de bouffées comme spécifique à l'éveil. Nous avons constaté qu'il pouvait apparaître même pendant les phases de sommeil profond.

- Le mode E garde un effectif presque identique (14 % contre 12 % pendant l'éveil). On note peu de différence d'un état de vigilance à l'autre, si ce n'est que les intervalles séparant les bouffées sont plus courts pendant l'éveil.

Mode	% des séquences analysées	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	24	34	1,85	142	203	1,20	7	14	80
B	20	26	2,15	128	162	1,05	7,8	5,5	80
C	30	31	10,0	226	397	1,77	4,4	40,5	77
D	12	15	4,20	117	143	1,10	8,5	0	0
E	14	16	3,20	145	365	1,72	6,8	26,5	90
Ensemble des observations	100	122	4,95	155	260	1,40	6,4	20	70

TABLEAU IV-D

Principaux résultats caractérisant le fonctionnement des cellules pyramidales du champ CA_1 pendant le sommeil.



SOMMEIL

Diagramme résumant les divers modes de fonctionnement cellulaires observés dans le champ CA_1 pendant le sommeil

HOMOGENEITE DES RESULTATS

L'homogénéité des résultats réunis dans un même groupe a été appréciée par la même méthode que pour l'éveil. A la lecture du tableau III-E on peut voir que :

- Le groupe C est très homogène, plus encore qu'il ne l'était pendant l'éveil.

- Le groupe D est plus homogène, on ne retrouve plus les deux types qu'on avait pu y distinguer pendant l'éveil, les intervalles moyens de 200 ms n'étant pas représentés.

- Le groupe A est plus hétérogène dans la mesure où il contient une plus grande proportion de cellules lentes et irrégulières dont les CV sont élevés.

MODE	$\overline{m}_{CV}$	$\overline{\sigma}_{CV}$	$\overline{CV}_{CV}$
A	1,20	0,74	0,62
B	1,05	0,60	0,58
C	1,77	0,58	0,33
D	1,10	0,44	0,40
E	1,72	1,01	0,58

TABLEAU IV-E

Etude de la dispersion des différentes valeurs des coefficients de variation réunis au sein d'un même mode de fonctionnement.

. le CV est considéré comme une variable aléatoire quelconque.

. les CV_{CV} montrent que les valeurs de ce paramètre sont bien homogènes au sein d'un mode de fonctionnement (en particulier du mode C).

B - OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRES

Sur l'ensemble des cellules analysées, 12 % sont de type C_s, réparties dans tous les modes. Notons qu'une proportion forte (12 %) des cellules analysées ont une fréquence de fonctionnement très basse (< 2 à 3 c/s).

Ces ralentissements nets de l'activité spontanée sont apparus surtout pendant les fonctionnements de type A et C. Enfin, parmi les cellules observées, les C_i ont représenté 4 % du total.

C - STABILITE CELLULAIRE

On constate que 61 % des cellules ne montrent qu'un seul mode de fonctionnement, 39 % plusieurs modes (83 % deux modes et 17 % trois modes). C'est encore le caractère de stabilité qui domine. Les cellules les plus stables se rencontrent dans le groupe C.

Cette observation rejoint celle faite pendant l'éveil où les cellules regroupées dans les modes les plus caractéristiques (A et D en l'occurence) étaient aussi les plus stables. C'est dans le groupe B que l'on trouve la plus forte proportion de cellules instables. Celles-ci, après avoir fonctionné en bouffées régulières, évoluent le plus souvent vers le mode C, reconnaissable à ses bouffées courtes et denses, séparées par des intervalles longs et irréguliers.

D - ACTIVITE SPONTANEE ET TYPE DE SOMMEIL

Après avoir constaté que des différences existaient selon que l'activité spontanée était enregistrée pendant

l'éveil ou pendant le sommeil, nous nous sommes demandés si ces particularités s'accentueraient en passant du sommeil léger au sommeil à fuseaux. En nous basant sur le seul examen de l'électroencéphalogramme, nous avons distingué :

- le sommeil léger : tracé hippocampique désynchronisé, mais augmentation peu marquée de l'amplitude ; phase de sommeil alternant avec des phases d'éveil de courtes durées (Fig. 17).

- Le sommeil intermédiaire : tracé hippocampique très désynchronisé, augmentation de l'amplitude, ondes lentes (3 c/s) irrégulières, visibles aussi sur le cortex (Fig. 18).

- Le sommeil à fuseaux : fuseaux de 12 à 14 c/s ; de grande amplitude très nets sur le cortex et pouvant envahir l'hippocampe (Fig. 19).

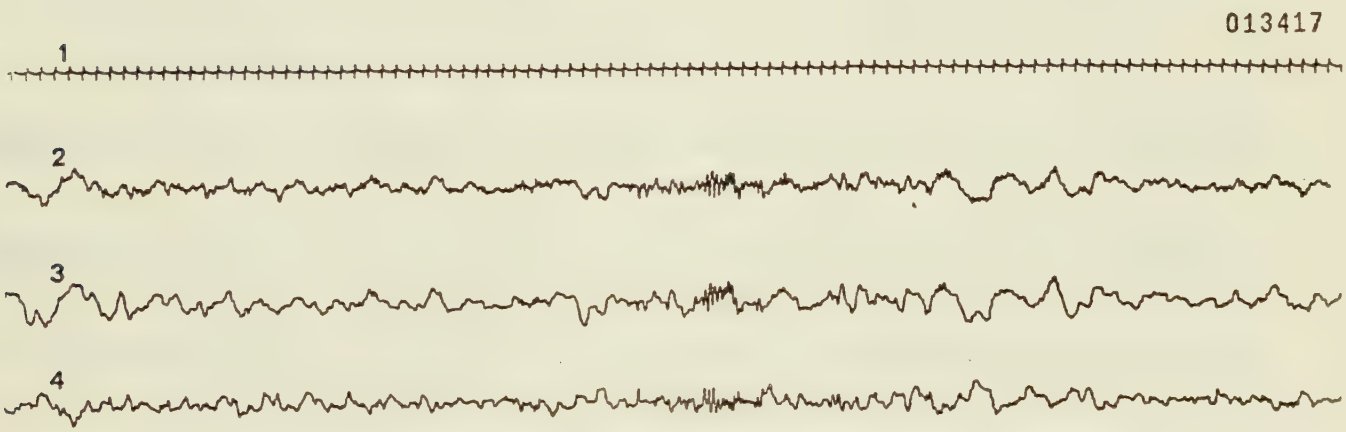


Figure 17 - Exemple de "sommeil léger". Lapin témoin 17 16 H (voir commentaires paragraphe D.

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique
3. Aire visuelle
4. Hippocampe dorsal

014615

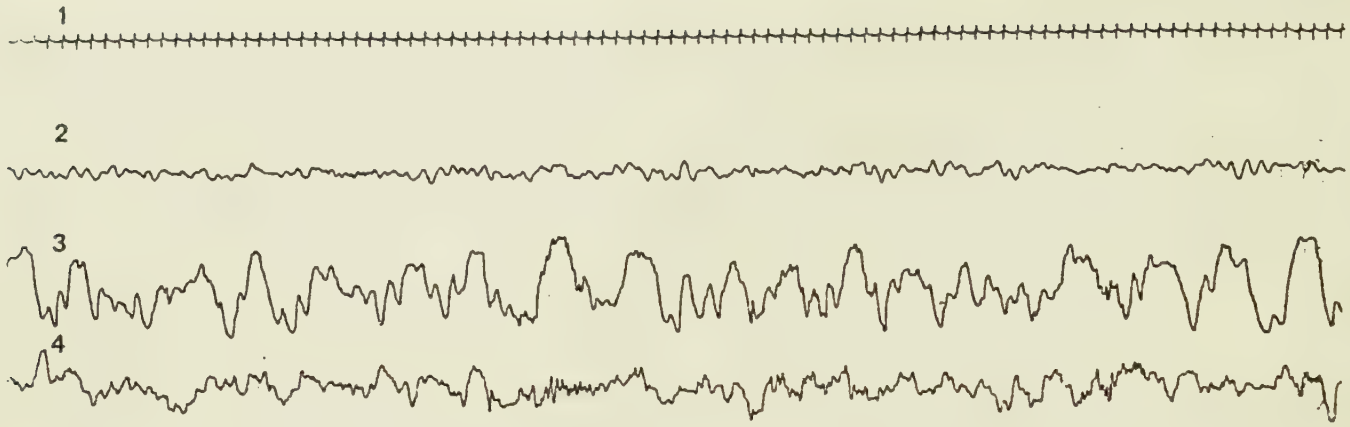


Figure 18 - Exemple de "sommeil intermédiaire" lapin témoin 26.16 H (voir commentaires paragraphe D).

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique
3. Aire visuelle
4. Hippocampe dorsal

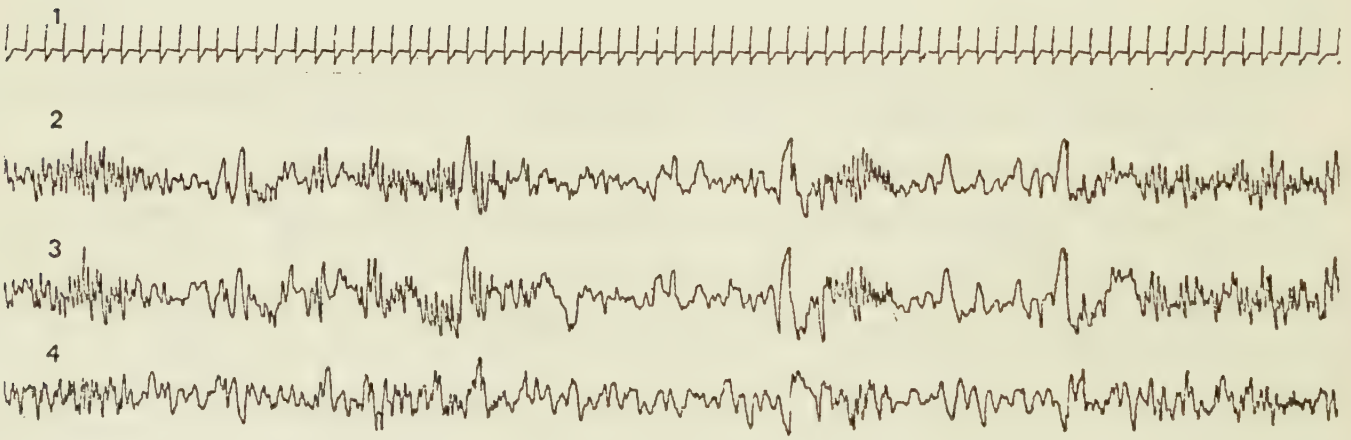


Figure 19. Exemple de "sommeil à fuseaux". Lapin témoin 25 18 h 30 (voir commentaires paragraphe D)

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique
3. Aire visuelle
4. Hippocampe dorsal.

Les séquences ont été regroupées en fonction du type de sommeil; seules ont été retenues pour les calculs des moyennes celles qui correspondaient à des tracés E.E.G. bien caractéristiques. Les résultats sont présentés au tableau IV-F.

Des différences apparaissent, peu marquées pour les $\overline{CV}$ plus nettes pour $\frac{\overline{OM}}{M}$ et l'effectif des classes poubelles qui trouvent leurs valeurs maximales pendant le sommeil à fuseaux. L'origine de ces différences apparaît si on classe les résultats en tenant compte des divers modes de fonctionnement des cellules. On constate en effet (tableau IV -G) que les effectifs de chaque mode ne sont pas identiques à ceux obtenus pour l'ensemble des observations faites pendant le sommeil.

On retiendra surtout que les différences déjà mentionnées entre l'éveil et le sommeil, si elles sont peu évidentes lorsqu'on considère le seul sommeil léger, s'accentuent nettement pour le sommeil à fuseaux. Les modes A et D y sont faiblement représentés tandis que le mode C regroupe presque la moitié des effectifs.

	$\frac{\overline{OM}}{M}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %
Sommeil léger	2,03	160	295	1,37	6,2	12
Sommeil intermédiaire	4,17	154	255	1,44	6,4	18
Sommeil à fuseaux	12,8	161	406	1,46	6,2	31

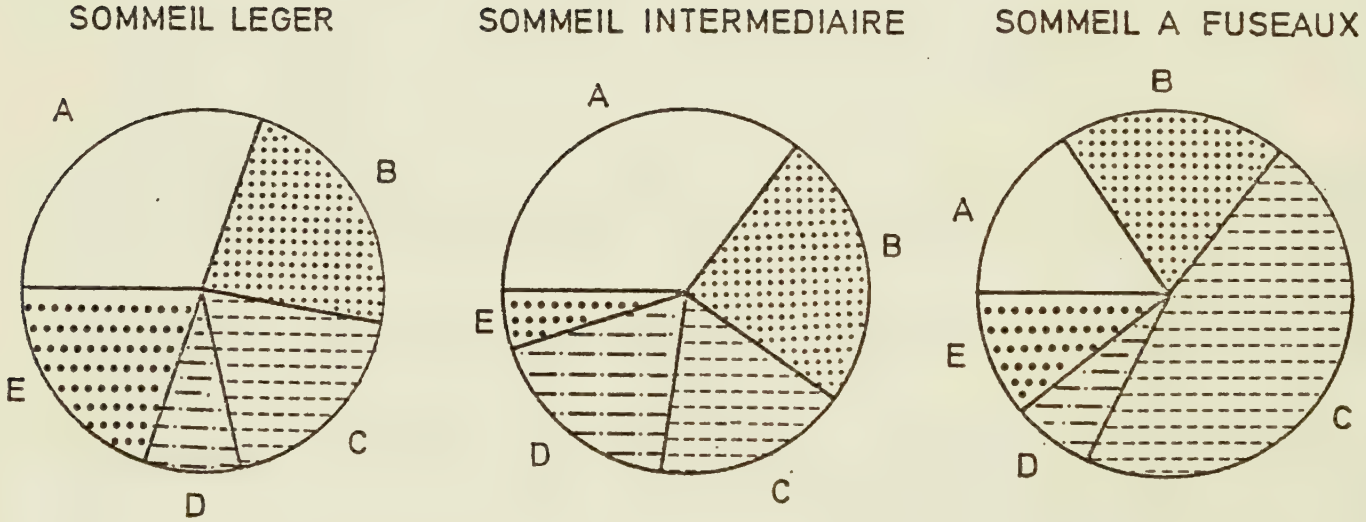
TABLEAU IV - F

Valeur des principaux paramètres statistiques après regroupement des séquences en fonction du type de sommeil.

MODE	Résultats d'ensemble sommeil %	Sommeil léger %	Sommeil intermédiaire %	Sommeil à fuseaux %
A	24	30	35	16
B	20	23	25	19
C	30	19	17,5	47
D	12	8	17,5	7
E	14	20	5	11

TABLEAU IV-G

Répartition des modes de fonctionnement cellulaire en fonction du type de sommeil.



Diagrammes illustrant le tableau IV-G

E - EVOLUTION DE L'ACTIVITE SPONTANEE D'UNE CELLULE PASSANT DE L'EVEIL AU SOMMEIL.

Jusqu'à présent, c'est grâce à une étude statistique entreprise sur deux lots suffisamment grands de cellules enregistrées les unes pendant l'éveil, les autres pendant le sommeil, qu'on a pu mettre en évidence des différences liées au niveau de vigilance. Mais il nous a paru intéressant de voir si de telles différences se retrouvaient quand on comparait le comportement d'une même cellule pendant l'éveil puis pendant le sommeil. Lors de ce passage, la cellule garde-t-elle le même mode de fonctionnement ? Les caractères de stabilité et d'instabilité sont-ils modifiés ?

Les résultats concernent un nombre restreint de cellules (47). En effet, dans bien des cas, la période durant laquelle l'activité d'une cellule est enregistrée ne comporte pas de variation spontanée du niveau en vigilance. Si des variations apparaissent, il faut que le nouvel état de vigilance se manifeste assez longtemps pour permettre l'enregistrement de plusieurs séquences. Nous nous sommes aussi efforcés de comparer les modes de fonctionnement des cellules, sur un nombre équivalent de séquences pendant l'éveil, puis pendant le sommeil. Dans les limites de ces conditions d'observation, on a constaté que :

— 65 % des cellules lors du passage de l'éveil au sommeil, changent de mode de fonctionnement. Ce sont les modes A et D qui disparaissent le plus souvent au profit des modes C et B. Il n'a pas été trouvé d'exemple de cellules qui, fonctionnant sur le mode C pendant l'éveil adopterait le mode A pendant le sommeil. Le passage de

l'éveil au sommeil se marque donc par une tendance pour les impulsions qui apparaissent de façon aléatoire à s'organiser dans le temps. Un exemple de cette évolution est donné (fig. 20) (la cellule considérée passe du mode B pendant le sommeil, au mode A quand l'animal se réveille).

- 35 % des cellules ne changent pas de modes de fonctionnement. Ce lot est constitué à 85 % de cellules qui ne montraient déjà qu'un mode de fonctionnement pendant l'éveil (cellules stables) et qui de ce fait, conservent ce mode de fonctionnement unique pendant le sommeil. En réponse à la question concernant la conservation des caractères de stabilité ou d'instabilité, on a constaté que la plupart des cellules stables pendant l'éveil, quand elles changent de mode de fonctionnement avec le changement de vigilance sont à nouveau stables pendant le sommeil. La distinction faite précédemment entre cellules stables et instables se trouve ainsi renforcée puisque ce caractère, attaché à chaque cellule, semble se conserver d'un état de vigilance à l'autre.

Figures 20.I à 20.VI

Evolution du mode de fonctionnement d'une cellule lors d'un changement du niveau de vigilance.

Cellule pyramidale n° 38 (aire CA_1)

Les différentes fonctions et les paramètres statistiques montrent que le passage du sommeil à l'éveil se marque par un changement du mode de fonctionnement : au type B, caractérisé par des impulsions groupées en bouffées régulières, succède le type A où les impulsions surviennent sans organisation temporelle apparente. L'intervalle moyen entre impulsions (m) est plus long pendant le sommeil que pendant l'éveil et le coefficient de variation (CV) plus fort.

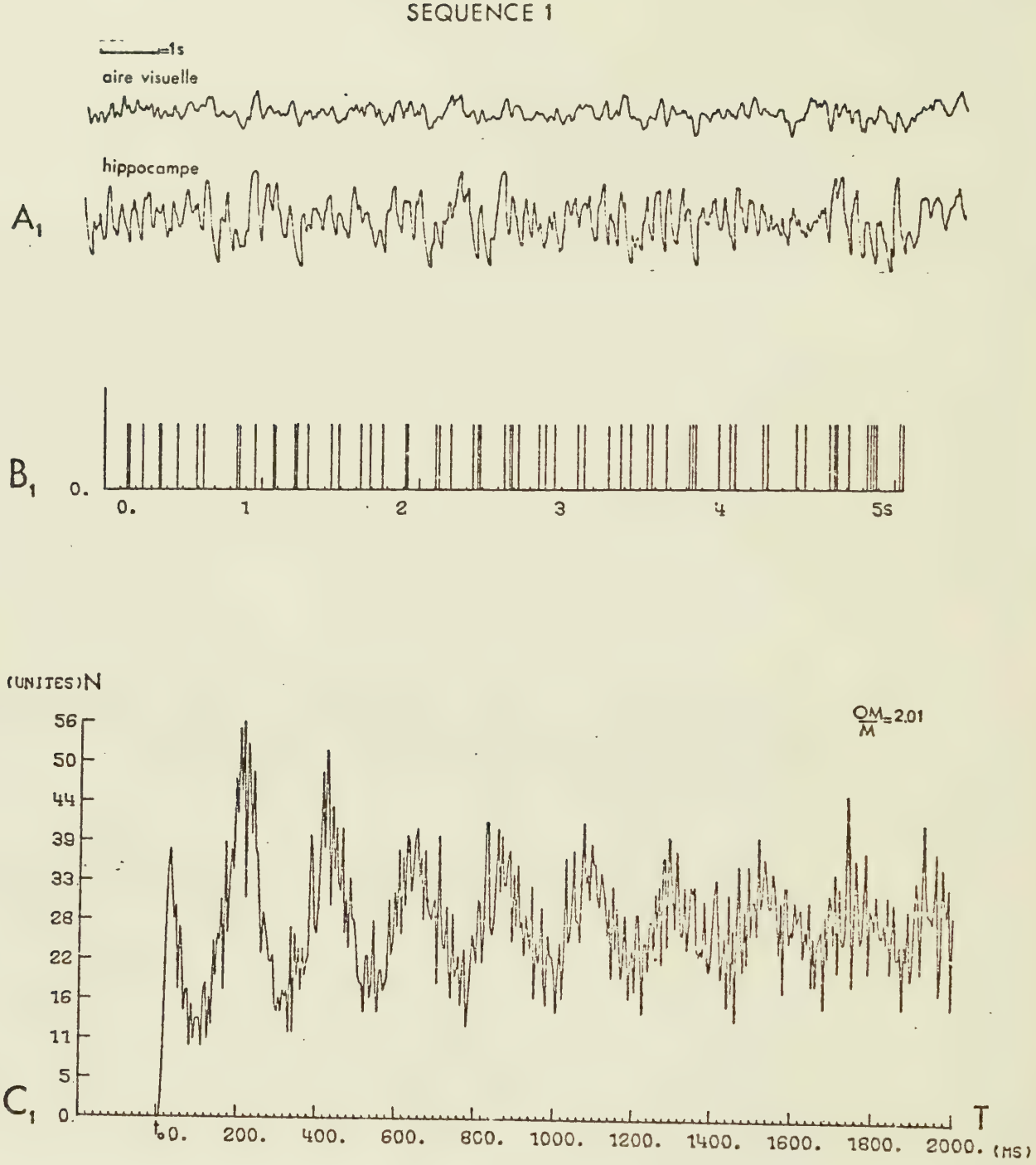


Figure 20.I

A_1. Aspect de l'électroencéphalogramme correspondant à la séquence d'activité cellulaire analysée : sommeil à ondes lentes et amples.

B_1. Allure du train d'impulsions pendant les cinq premières secondes de l'analyse.

C_1. Représentation graphique de la D.E. Mode de fonctionnement de type B : les modulations de la courbe traduisent l'apparition rythmique des bouffées de potentiels d'action.

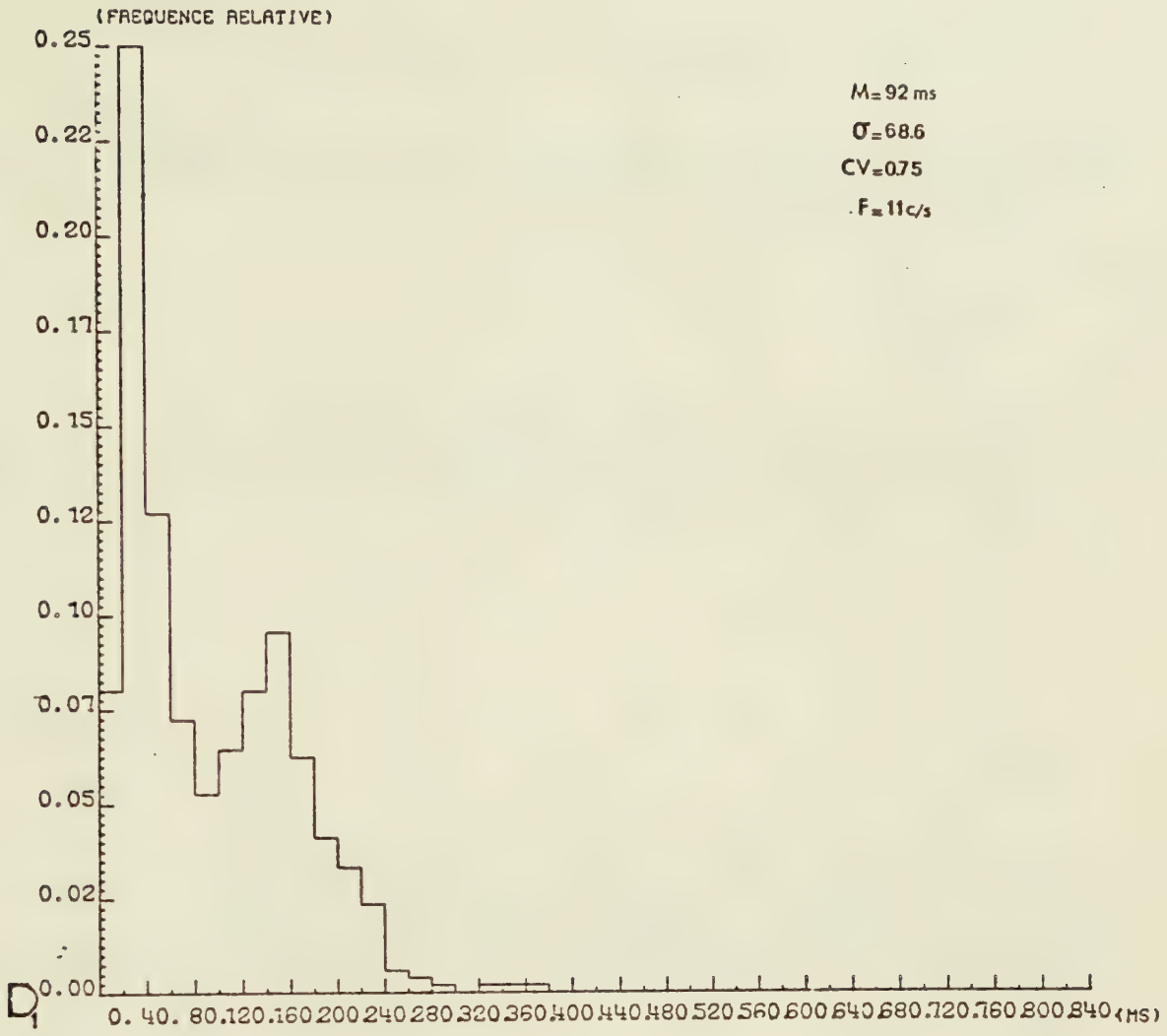


Figure 20.II

D_1. Histogramme de répartition des intervalles correspondant à la séquence de sommeil présentée sur la figure 20-I. L'histogramme est bimodal, le premier mode est constitué par les intervalles courts (20 à 40 ms) qui séparent les potentiels d'action au sein des bouffées et le second mode par les intervalles plus longs qui séparent les bouffées (160 - 180 ms).

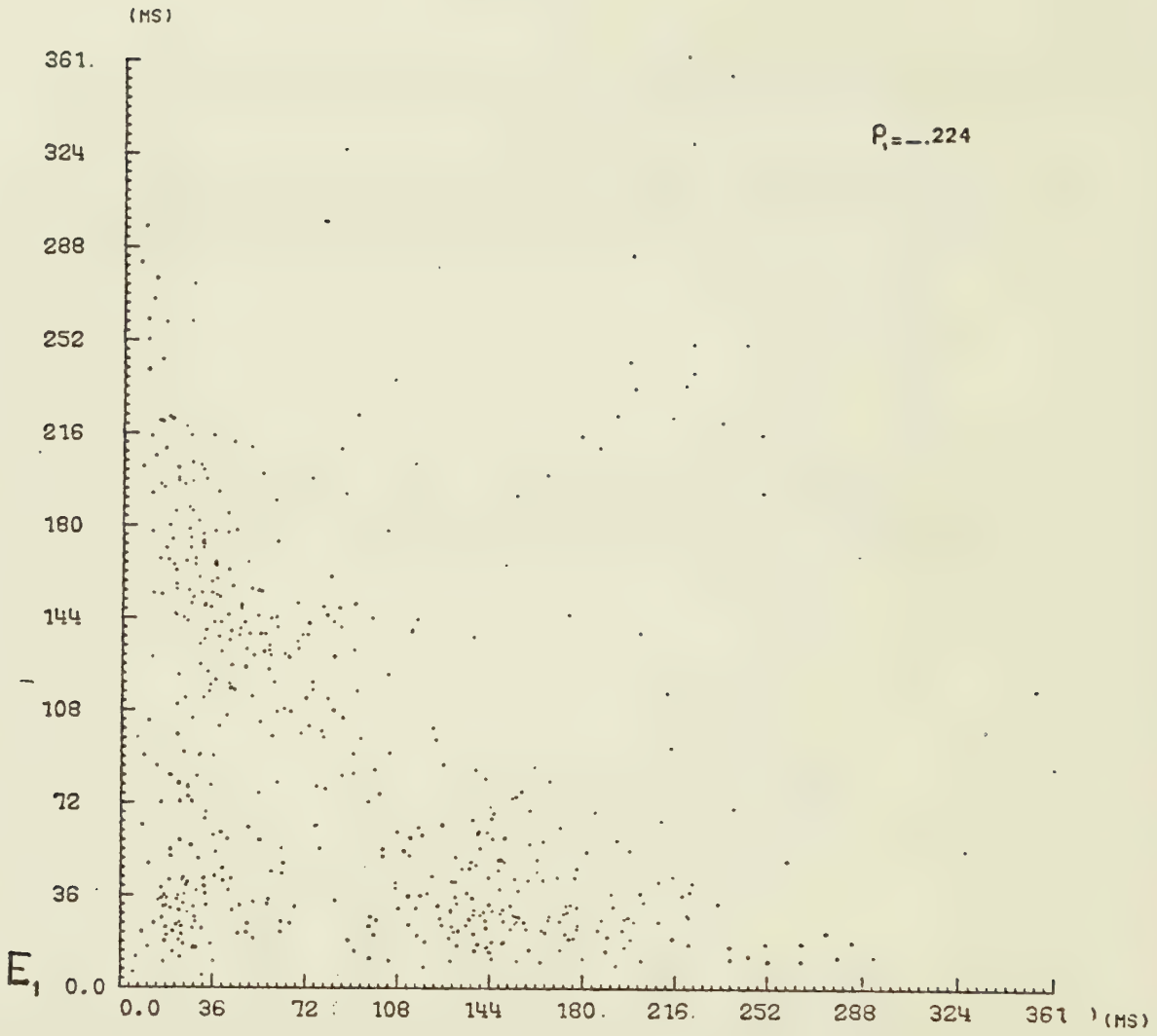


Figure 20.III

E_1. Histogramme d'intervalles couplés, correspondant à la séquence de sommeil présentée sur la figure 20.I. On retrouve les deux types d'intervalles déjà mentionnés (courts et moyens) dont l'organisation rappelle celle des figures 8 et 13, caractéristiques du mode de fonctionnement de type B.

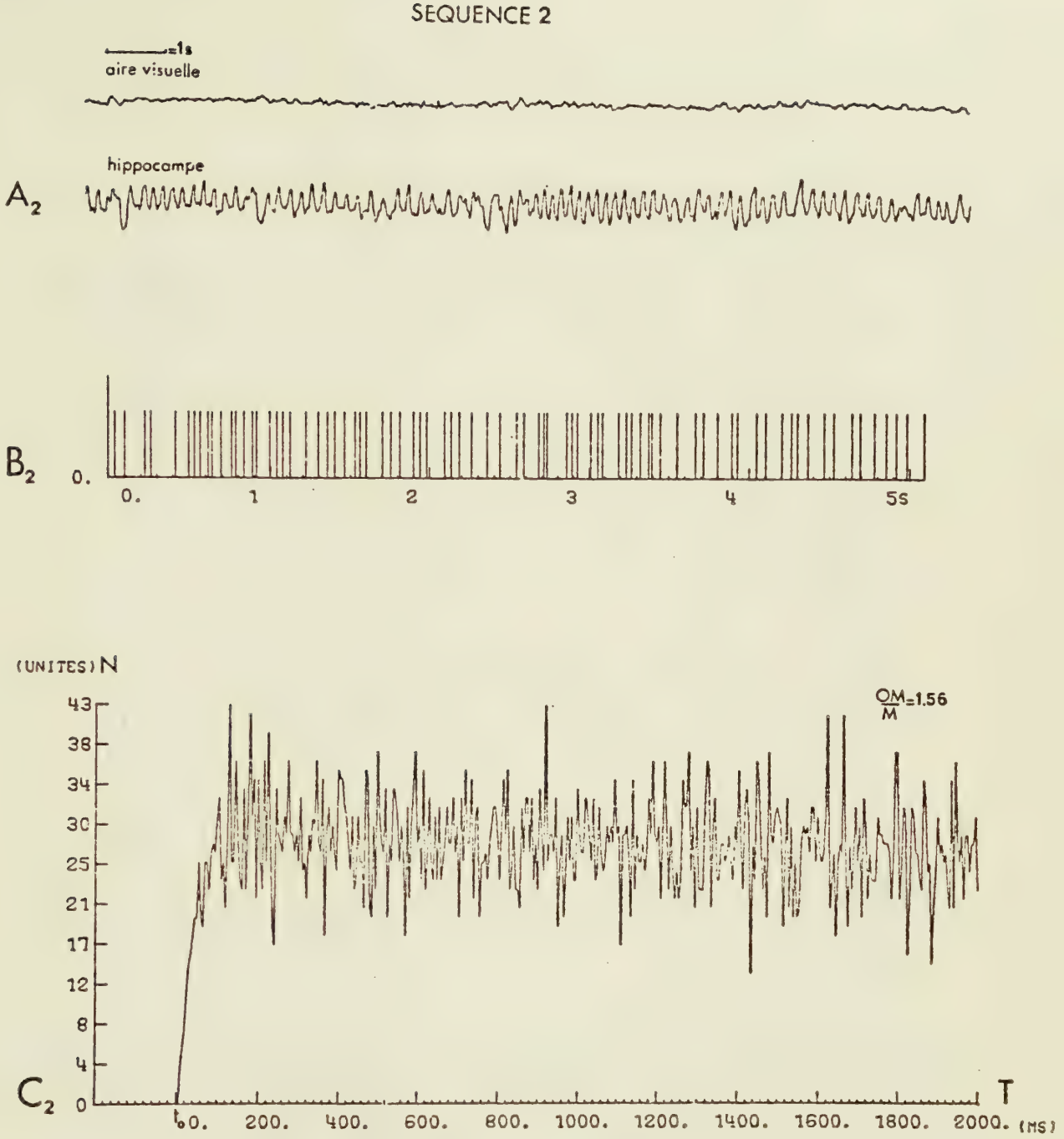
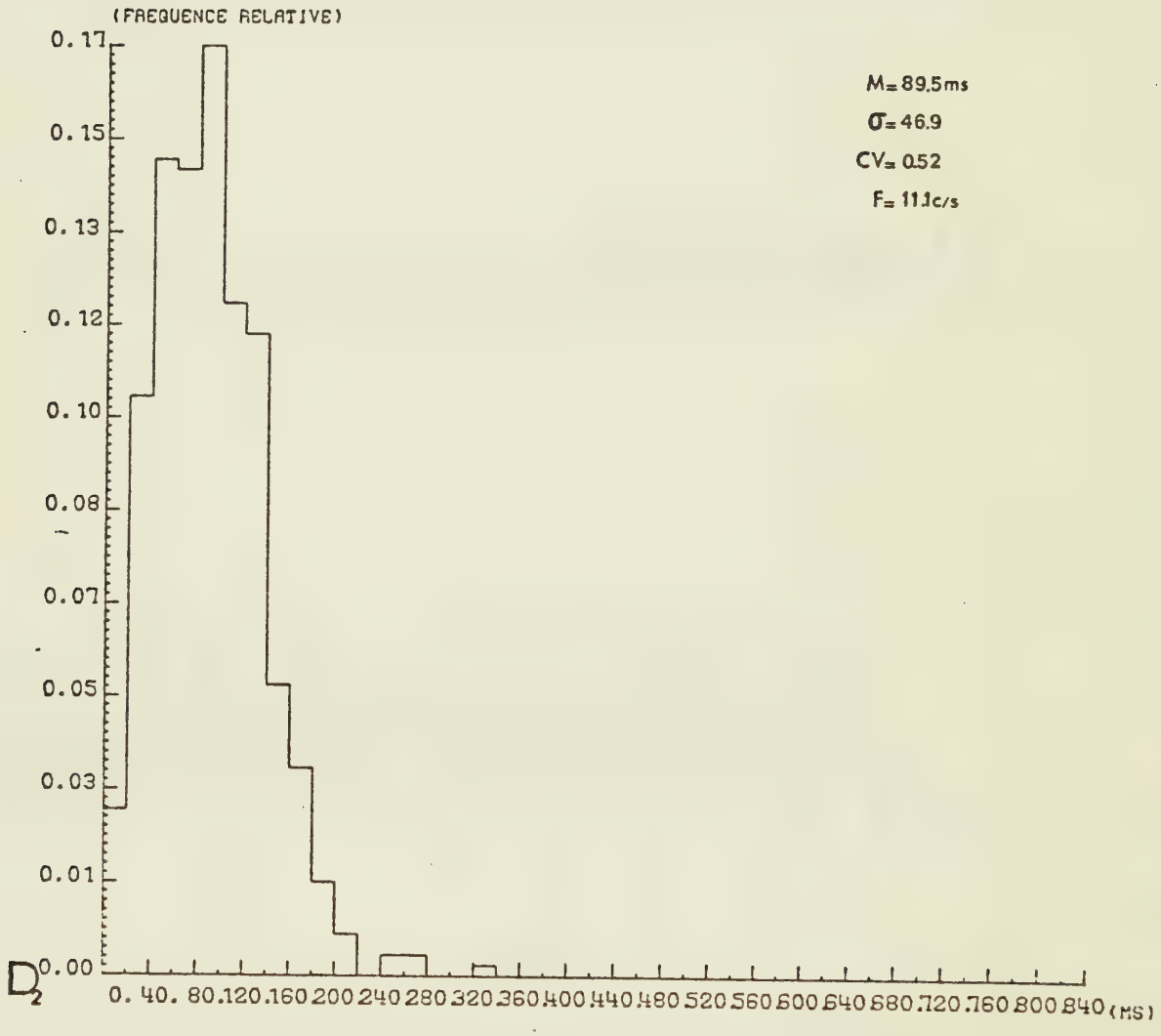


Figure 20.IV

A_2. Aspect de l'électroencéphalogramme correspondant à la séquence d'activité cellulaire analysée : éveil (avec thêta hippocampique et tracé cortical plat et désynchronisé).

B_2. Allure du train d'impulsions pendant les cinq premières secondes de l'analyse.

C_2. Représentation graphique de la D.E. Mode de fonctionnement de type A (voir commentaire page 55).



D_2

Figure 20.V

D_2. Histogramme de répartition des intervalles correspondant à la séquence d'éveil présentée sur la figure 20.IV. L'histogramme est unimodal. Bien que nous apparaissant comme une variable aléatoire, la durée x_i des intervalles prend des valeurs relativement bien groupées par rapport à la moyenne.

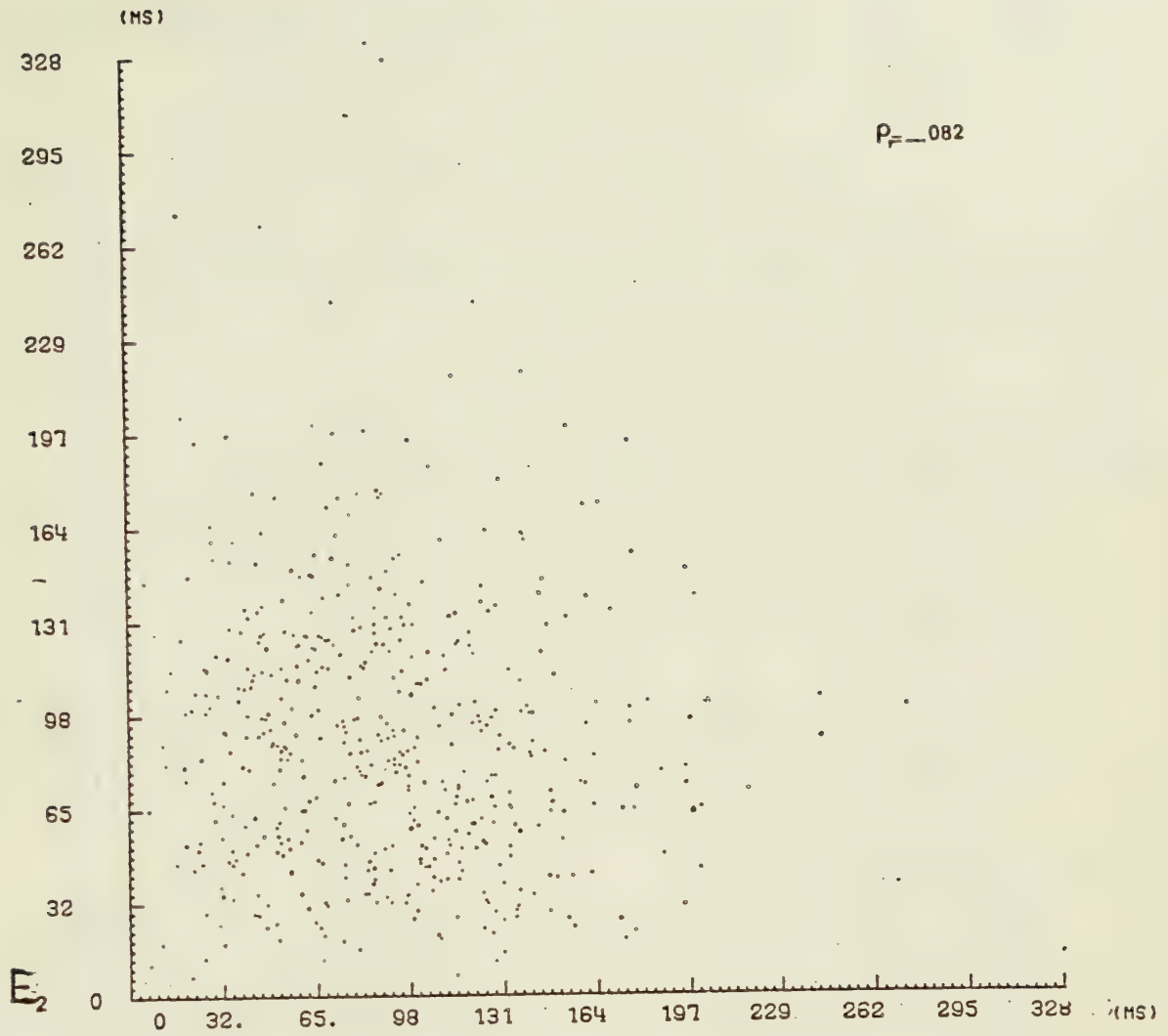


Figure 20.VI

E_2. Histogramme d'intervalles couplés, correspondant à la séquence d'éveil présentée sur la figure 20.IV La dispersion des points sur la surface du diagramme-indice de l'indépendance statistique entre intervalles successifs - est caractéristique du mode de fonctionnement de type A.

III - RESUME COMPARATIF DES RESULTATS CONCERNANT LE CHAMP CA_1

De l'ensemble de ces observations, il ressort que l'activité spontanée des P. CA_1, loin d'être uniforme, peut s'organiser temporellement en divers modes de fonctionnement bien individualisés les uns des autres. La fréquence d'apparition de ces modes est liée au niveau de vigilance, bien qu'aucun d'eux ne soit apparu spécifique de l'éveil ou du sommeil. De plus, on a observé que l'activité de base des P.CA_1 pouvait s'interrompre pendant des durées prolongées (cellules Cs) et reprendre spontanément au rythme d'origine.

A travers l'étude statistique, des différences sont apparues entre l'éveil et le sommeil. Elles sont récapitulées dans le tableau IV-H et les deux diagrammes qui lui font suite.

- Pendant le sommeil, les cellules sont en moyenne plus lentes et plus irrégulières, les intervalles supérieurs à 800 ms sont plus nombreux que pendant l'éveil.

- Les trains d'impulsions tendent à s'organiser en bouffées qui peuvent apparaître ou non avec rythmicité.

- D'autres paramètres ne semblent pas varier avec le niveau de vigilance. C'est le cas de la proportion de cellules C_s (respectivement 14 et 12 %) et de la proportion de cellules "instables" (40 et 39 %).

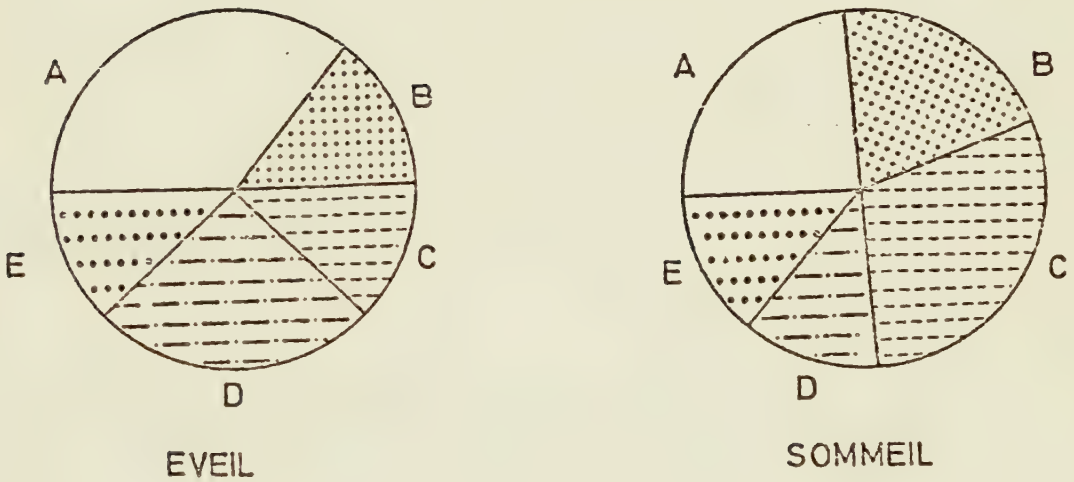
- Parmi les cellules observées successivement pendant l'éveil puis pendant le sommeil, la majorité (65 %) changent de mode de fonctionnement avec le changement de vigilance. Celles qui conservent le même comportement (35 %) sont pour la plupart des cellules stables (85 %) qui de ce fait, montrent un mode de fonctionnement unique quel que soit le niveau de vigilance.

VIGILANCE	$\frac{\overline{OM}}{M}$	$\overline{m}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	Cellules très lentes %	Mode de fonctionnement dominant
EVEIL	3,15	130	1,25	7,6	11	7	A
SOMMEIL	4,95	155	1,40	6,4	20	12	C

(t - calculé sur les valeurs de $\overline{m}$ - non significatif à P = 0.05, nombre de D.L=8)

TABLEAU IV-H

Résumé comparatif des caractéristiques statistiques de l'activité unitaire des $P.CA_1$ pendant l'éveil et le sommeil.



Mise en évidence de l'importance relative des divers modes de fonctionnement cellulaires des $P.CA_j$ pendant l'éveil et le sommeil.

IV - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_4 PENDANT L'EVEIL

AVANT-PROPOS

Le champ CA_4 a été jusqu'à maintenant peu étudié, surtout en ce qui concerne son activité spontanée. On sait néanmoins qu'il diffère du champ CA_1 par son histologie, ses connexions (voir chapitre I) sa vascularisation (ALAJOUANINE (1961) -2-).

A titre de comparaison, il nous a paru intéressant d'analyser l'activité spontanée des pyramidales du champ CA_4, tant chez les animaux témoins que chez les irradiés; l'étude a porté sur un nombre plus réduit de cellules et de ce fait les résultats sont un peu moins fournis que pour le champ CA_1.

A - RESULTATS GENERAUX

Ces résultats seront commentés en comparaison avec ceux obtenus pour le champ CA_1. En se reportant au tableau IV-J on remarque :

- que les $P.CA_4$ sont plus lentes que les $P.CA_1$ ($\overline{F}_{CA\,4} < \overline{F}_{CA_1}$ et % C_{VE} des $P.CA_4$ > % C_{VE} des $P.CA_1$). Bien que plus lentes, elles ne sont pas pour autant plus irrégulières puisqu'au contraire le $\overline{CV}_{CA_4}$ est légèrement inférieur au $\overline{CV}_{CA_1}$.

- que les modes de fonctionnement sont moins diversifiés

  . le mode A est fortement prépondérant (53 %)
  . le mode E a disparu

. le mode D, très caractéristique des P.CA_1 se retrouve avec un effectif réduit. Quand il se manifeste, les dépolarisations qui accompagnent les bouffées d'impulsions sont moins amples et leur apparition moins cyclique.

. le mode B traduit aussi une diminution de la rythmicité, car on peut trouver dans ce groupe des cellules qui fonctionnent avec des bouffées moins régulières, donnant pour les graphiques des D.E. des images moins typiques que celles réunies dans le groupe B des P.CA_1.

Homogénéité des résultats

L'homogénéité des résultats réunis dans un même groupe a été appréciée par la même méthode que pour le champ CA_1. Le tableau IV-K montre que les valeurs des C.V. réunies dans les modes A et C sont bien homogènes ; leur dispersion (ainsi que pour le mode D) est même inférieure à celle trouvée pour le champ CA_1. C'est le contraire pour le mode B qui contient comme nous l'avons dit au début de ce paragraphe, des séquences où l'apparition des bouffées est moins régulière.

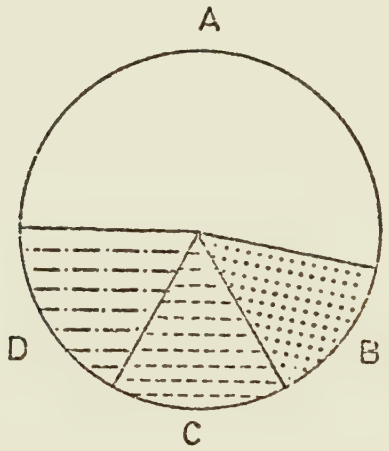
B - OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRES

Aucune des P. CA_4 analysées ne s'est montrée être de type Cs, et toutes les cellules observées ont eu une activité spontanée assez soutenue pour que les données analogiques recueillies soient passibles d'un traitement statistique.

Mode	% des séquences analysées	N	$\frac{\overline{OM}}{\overline{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	53	24	1,80	150	160	0,95	6,6	13,5	89
B	14	11	2,15	245	560	1,90	4	57	60
C	16	12	5,50	240	410	1,55	4	53	85
D	17	13	2,50	160	230	1,52	6,2	12,5	30
Ensemble des observations	100	60	2,60	173	250	1,24	5,6	34	65

TABLEAU IV - J

Principaux résultats caractérisant le fonctionnement des cellules pyramidales du champ CA_4 pendant l'éveil.



EVEIL

Diagramme résumant les divers modes de fonctionnement cellulaire observés dans le champ CA_4 pendant l'éveil.

MODE	$\overline{m}_{CV}$	$\overline{\sigma}_{CV}$	$\overline{CV}_{CV}$
A	0,95	0,38	0,40
B	1,90	1,08	0,57
C	1,55	0,68	0,44
D	1,52	0,77	0,51

Tableau IV - K

C - STABILITE CELLULAIRE

La proportion des cellules "stables" (ne montrant qu'un mode de fonctionnement) est de 72 %. Le caractère de stabilité domine donc plus nettement que pour les $P.CA_1$. Parmi les cellules "instables" (28 %) certaines peuvent montrer deux modes de fonctionnement (50 %) et les autres (50 %) trois modes de fonctionnement. Comme pour les $P.CA_1$, les cellules les plus stables se retrouvent dans les groupes A et D.

D - ACTIVITE SPONTANEE DES $P.CA_4$ PENDANT LE RYTHME THETA HIPPOCAMPIQUE

Le choix des séquences s'est opéré de la même façon que pour le champ CA_1. Les résultats obtenus figurent au tableau IV-L et sur les diagrammes qui l'accompagnent. Par rapport aux résultats d'ensemble, on constate que les cellules sont beaucoup plus lentes pendant le rythme thêta ($\overline{m}$ = 243 ms contre $\overline{m}$ = 173 ms) et un peu plus irrégulières ($\overline{CV}$ = 1,37 contre $\overline{CV}$ = 1.24).

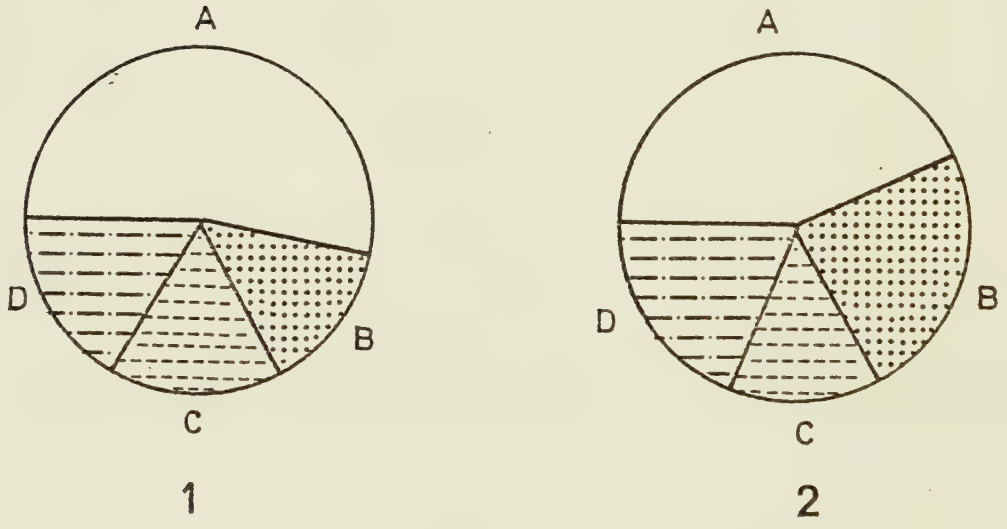
Rappelons que des constatations identiques ont été faites pour le champ CA_1. Pendant le rythme thêta, le $\overline{CV}_{CA4}$ est inférieur au $\overline{CV}_{CA1}$ comme c'était le cas pour les résultats d'ensemble. La répartition des séquences entre les divers modes de fonctionnement est modifiée : comme pour les $P.CA_1$, l'effectif du groupe B augmente nettement et passe de 14 à 24 %. Pour le reste, les différences liées à l'apparition du rythme thêta sont moins marquées qu'elles ne le sont pour le champ CA_1. En particulier, les cellules qui fonctionnent suivant le mode A sont restées les plus nombreuses et les cellules de type Cs n'ont pas été observées (alors qu'elles atteignent 17 % des cellules analysées pour les P. CA1). Ces points seront repris dans la discussion.

Paramètres statistiques						
$\frac{\overline{OM}}{M}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE}	H.I. unimodaux
2,45	243	420	1,37	4	44 %	64 %

Modes de fonctionnement				
A	B	C	D	E
43 %	24 %	14 %	19 %	0

TABLEAU IV-L

Principaux résultats caractérisant l'activité cellulaire des $P.CA_4$ enregistrées pendant le rythme thêta.



Diagrammes résumant les divers modes de fonctionnement cellulaire observés dans le champ CA_4 :

1. pendant toutes les séquences d'éveil.
2. pendant les séquences de rythme thêta pur. L'effectif du mode B s'accroît au détriment de celui du mode A.

V - ACTIVITE SPONTANEE DES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_4 PENDANT LE SOMMEIL

A - RESULTATS GENERAUX

L'observation a porté sur un nombre restreint de cellules (20). De ce fait, les résultats sont moins fournis et les conclusions devront être tirées avec prudence. Le tableau IV-M présente les résultats d'ensemble. On remarque :

- que les $P.CA_4$ sont plus lentes et plus irrégulières pendant le sommeil que pendant l'éveil (même évolution que pour le champ CA_1).

- que les $P.CA_4$ sont plus lentes que les $P.CA_1$ pendant le sommeil, mais un peu plus régulières (une observation semblable a déjà été faite pour l'éveil).

- que les modes de fonctionnement sont les mêmes qu'en période d'éveil, le mode E n'ayant pas été observé.

. Le mode C est apparu le plus fréquemment, et s'affirme comme une des caractéristiques du fonctionnement cellulaire pendant le sommeil (constatation déjà faite pour le champ CA_1).

. Si on classe les modes en fonction de leur effectif, on retrouve le même ordre (C>A>B>D) pour les $P.CA_4$ que pour les $P.CA_1$ pendant le sommeil.

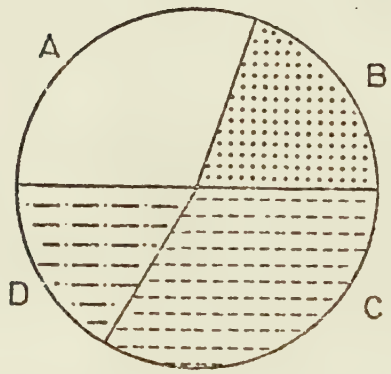
B - OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRES

En période de sommeil, aucune cellule de type Cs ou C_i ne s'est manifestée.

Mode	% des séquences analysées	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	30	9	1,89	200	269	1,34	5	14	81
B	20	7	2,33	206	371	1,42	4,8	50	58
C	35	10	11,02	369	580	1,58	1,6	71	72
D	15	6	5,56	112,5	110,5	1,02	8,8	0	32
Ensemble des observations	100	32	5,74	225	310	1,36	4,4	36	60

TABLEAU IV - M

Principaux résultats caractérisant le fonctionnement des cellules pyramidales du champ CA_4 pendant le sommeil.



SOMMEIL

Diagramme résumant les divers modes de fonctionnement cellulaires observés dans le champ CA_4 pendant le sommeil.

C - STABILITE CELLULAIRE

La proportion des cellules "stables" est de 70 %. Le caractère de stabilité domine plus nettement que pour les $P.CA_1$ (observation déjà faite pour l'éveil). Pour les deux champs cellulaires, les proportions de cellules stables sont très proches qu'on considère l'état d'éveil ou de sommeil. Ici encore, les cellules les plus stables sont rencontrées parmi celles qui fonctionnent sur le mode C, et la majorité des cellules instables appartiennent au groupe B.

VI - RESUME COMPARATIF DES RESULTATS CONCERNANT LE CHAMP CA_4

Ce paragraphe est organisé en deux parties pour résumer à la fois les comparaisons qui peuvent être établies entre l'activité spontanée des $P.CA_4$ pendant l'éveil puis pendant le sommeil, et les comparaisons plus générales entre l'activité unitaire du champ CA_1 et celle du champ CA_4.

A - EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES DE L'ACTIVITE SPONTANEE DES $P.CA_4$ EN FONCTION DES NIVEAUX DE VIGILANCE

Les différences apparues entre l'éveil et le sommeil sont récapitulées dans le tableau IV-N et schématisées sur les deux diagrammes qui lui font suite.

- Pendant le sommeil, les cellules sont donc en moyenne plus lentes et plus irrégulières. Les trains d'impulsions tendent à s'organiser en bouffées apparaissant avec (Mode B) ou sans rythmicité (Mode C).

- Certains paramètres ne semblent pas varier avec le niveau de vigilance, comme la proportion des cellules "stables" (respectivement 72 et 70 %) et la proportion des cellules Cs ou ci, nulle pendant l'éveil comme pendant le sommeil.

B - COMPARAISON DES CHAMPS CA_1 et CA_4

Les différences observées entre l'activité spontanée des $P.CA_1$ et des $P.CA_4$ peuvent se résumer ainsi :

- Les $P.CA_4$ ont une fréquence de fonctionnement moyenne plus faible que les $P.CA_1$, mais elles sont plus régulières. Cette régularité se manifeste surtout par l'absence de cellules de type Cs et Ci et par la grande rareté des phases d'hyperactivité cellulaire (F > 20 c/s) apparaissant cycliquement entre des silences électriques, d'observation plus courante dans le champ CA_1.

- A cette régularité s'ajoute une plus grande "monotonie" de l'activité spontanée, due à la gamme moins large des modes de fonctionnement (voir diagramme page 110) et à la proportion plus forte des cellules stables.

- L'activité spontanée des $P.CA_4$ paraît être moins influencée par l'apparition de rythme thêta hippocampique mais, si elles sont moins marquées, les modifications se font néanmoins dans le même sens. Cette observation rejoint plusieurs des conclusions tirées au cours de l'énoncé des résultats qui montrent que d'un champ cellulaire à l'autre, l'évolution de l'activité spontanée lors des changements de vigilance, se fait suivant la même direction, à savoir : ralentissement de la fréquence d'apparition des impulsions,

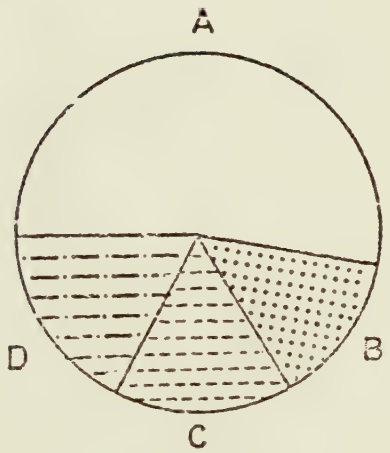
séparées plus souvent par des intervalles de temps supérieurs à 800ms, tendance pour ces impulsions à s'organiser en bouffées. Les paramètres statistiques qui ne semblent pas varier de l'éveil au sommeil, sont les mêmes pour les deux champs cellulaires.

VIGILANCE	$\frac{\overline{OM}}{\overline{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	Cellules très lentes %	Mode de fonctionnement dominant
EVEIL	2,60	173	1,24	5,6	34	9,5	A
SOMMEIL	5,74	225	1,36	4,4	36	14	C

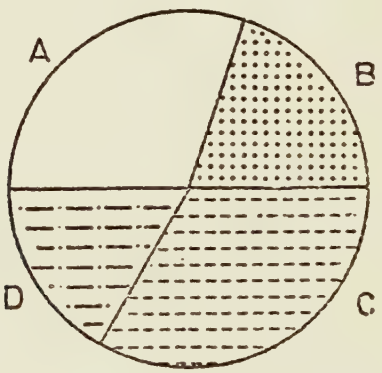
(t - calculé sur les valeurs de m - non significatif à P = 0.05, nombre de D.L.=6)

TABLEAU IV - N

Résumé comparatif des caractéristiques statistiques de l'activité unitaire des $P.CA_4$ pendant l'éveil et le sommeil.

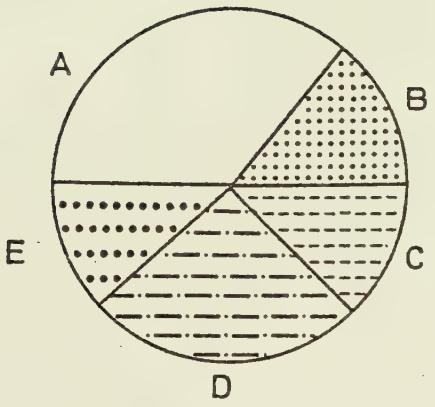


EVEIL

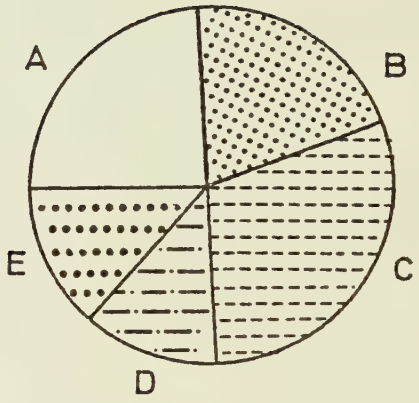


SOMMEIL

Mise en évidence de l'importance relative des divers modes de fonctionnement cellulaires des $P.CA_4$ pendant l'éveil et le sommeil.

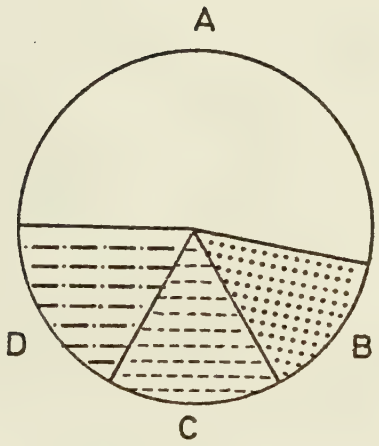


EVEIL

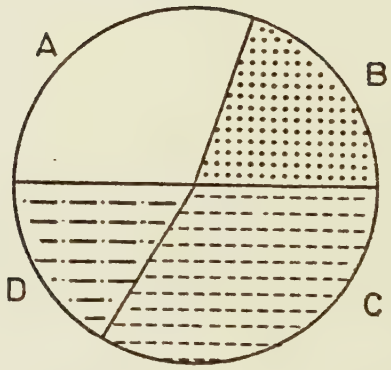


SOMMEIL

Pyramidales CA_1



EVEIL



SOMMEIL

Pyramidales CA_4

Diagrammes résumant les divers modes de fonctionnement des cellules pyramidales des champs CA_1 et CA_4.

VII - DISCUSSION

A - METHODES ET TECHNIQUES

1) Choix de la préparation

Le choix du lapin a été justifié au chapitre III (paragraphe I - A). En fonction du but poursuivi qui était de décrire l'activité spontanée d'une large population de neurones, l'utilisation d'une préparation aiguë a permis des enregistrements nombreux et de bonne qualité. N'ayant pas eu recours aux décortications et nous étant entourés des précautions nécessaires, nous pensons avoir maintenu les animaux dans de bonnes conditions physiologiques comme en témoignent l'absence de toute trace d'irritation sur l'E.E.G. hippocampique et l'apparition spontanée du sommeil ou de l'éveil présentant les caractéristiques électroencéphalographiques de l'animal chronique. L'utilisation d'une préparation mise sous respiration assistée présente de plus pour nous des avantages que nous évoquerons dans la discussion des résultats obtenus après irradiation. Il faut néanmoins considérer les effets possibles du Flaxédil sur l'activité cérébrale. Ces effets sont très discutés. BOVET et LONGO (1953) -28- étudiant plusieurs agents curarisants chez le lapin, ont montré qu'avec le Flaxédil administré à des doses supérieures à celles que nous utilisons, aucun effet n'était visible

sur l'électrocorticogramme, ni sur la pression sanguine, rejoignant sur ce point les observations antérieures de RIKER et WESCOE (1951) -200-. GELLHORN (1958) -86- chez le chat constate une très légère augmentation de la synchronisation des ondes corticales, due à la réduction de l'intensité des décharges hypothalamocorticales, qui résulte elle-même d'une baisse presque totale des informations d'origine proprioceptive . Par contre, GALINDO et al. (1968) -79- observent chez le chat une augmentation de la fréquence des décharges des neurones des noyaux de Burdach. DE JONG et al (1968) -126-, à la suite d'étude sur le potentiel de racine dorsale, pensent que les effets discrets du Flaxédil sur la partie polysynaptique de ce potentiel seraient dus à l'hypertension que provoque cette drogue à cause probablement du blocage périphérique du nerf vague. Pour autant qu'on puisse les apprécier par un examen visuel du tracé électroencéphalographique, nous n'avons pas décelé entre animaux chroniques et animaux aigus, des modifications qui puissent être attribuées à l'injection du Flaxédil.

Quoi qu'il en soit, les conclusions finales de ce travail ont été tirées à la suite d'une comparaison entre résultats obtenus chez les animaux témoins et chez les irradiés, dans des conditions expérimentales strictement analogues. On peut donc penser que si le Flaxédil a eu des effets, même très discrets, ils ont joué dans le même sens dans les deux phases de notre observation.

2) Traitement des données

Les techniques d'enregistrement et de conversion analogique numérique des données que nous avons employées ont permis d'effectuer des mesures précises sur un grand

nombre d'observations. Elles sont devenues d'un usage courant et leur emploi ne pose plus de problèmes théoriques ou pratiques. L'utilisation de l'analyse statistique pour étudier les séries de potentiels d'action cellulaires est maintenant le fait de nombreuses équipes (voir à ce sujet le bilan établi par PERKEL et BULLOCK (1968) -187-) et se trouve pleinement justifiée du fait du caractère aléatoire de l'activité unitaire des cellules nerveuses (RODIECK et al. (1962) -202-, COX et LEWIS (1969) -52-). Le présent travail n'innove pas en matière de traitement des données mais le programme d'analyse numérique que nous proposons possède plusieurs avantages : il a été mis au point par des neurophysiologistes qui ont retenu les opérateurs qui leur ont paru fournir les résultats les plus nets et les plus directement utilisables, certaines instructions sont facilement modifiables et peuvent être adaptées aux exigences expérimentales, il est écrit en Fortran IV, ce qui lui assure une large diffusion (BASSANT et COURT (1974) -22-).

Une fois le programme mis au point, reste à définir ses conditions d'utilisation. La théorie nous enseigne que l'analyse statistique ne prend un sens que si le processus étudié satisfait à l'hypothèse de stationnarité. Pour vérifier cette hypothèse, des tests existent, mais leur application rigoureuse nécessite l'utilisation de statistiques d'ordre supérieur (au moins d'ordre 2) et des temps de calcul qui ne soient pas trop brefs. De plus, l'existence très fréquente d'une dépendance sérielle entre intervalles fait qu'on surestime la non-stationnarité (WERNER et MOUNTCASTLE (1963) -239-) sauf si les données soumises à ces tests ont été préalablement brassées. Ces conditions sont en fait très rarement respectées et les auteurs - quand ils en font état - répondent aux problèmes

posés par la stationnarité de façon différente. Certains subdivisent en fractions d'égale durée la totalité de la séquence qu'ils analysent et comparent d'une subdivision à l'autre, la fréquence d'apparition des spikes (Histogramme d'ordre zéro : LAMARRE et RAYNAULD (1965) -136-) ou leur répartition statistique (Histogramme d'ordre 1 : RODIECK et al.(1962) -202-, POGGIO et VIERNSTEIN (1964) -192-, DORMONT (1970) -55-).

D'autres se contentent d'une appréciation plus lâche encore de la stationnarité, basée sur l'aspect de l'activité spontanée (fonctionnement régulier de la cellule, absence de rupture de rythme évidente). Nous avons procédé de la même façon pour choisir les séquences. Celles-ci ont une durée relativement brève et de ce fait, il est aisé de sélectionner des séquences bien homogènes qui seront soumises à l'analyse statistique.

Ce traitement de départ est nécessairement suivi d'un classement des résultats que nous avons essayé de rendre aussi peu arbitraire que possible. En cas d'hésitation, l'expérimentateur reste maître de sa méthode et le classement des séquences s'est toujours effectué en tenant compte de l'ensemble des caractéristiques statistiques et des observations expérimentales. Néanmoins, quelques séquences (3 %, soit 31 séquences) du fait de leur hétérogénéité, n'entrent pas dans les groupes définis.

Les cinq modes de fonctionnement que nous avons caractérisés et certains de leurs paramètres statistiques ressemblent à ceux proposés par NODA et ADEY (1970) pour décrire l'activité des neurones du cortex associatif du chat implanté en chronique. Cette convergence de vue pose un problème : elle ne permet pas de nier la spécificité

de l'activité spontanée des neurones d'une région donnée de l'encéphale, mais elle remet à leur juste place nos méthodes d'analyse. De telles techniques permettent en effet de rendre compte précisément des observations, mais les valeurs des paramètres calculés (qui peuvent ne pas différer statistiquement) ne sont pas des éléments suffisants pour caractériser une structure par rapport à une autre.

B - RESULTATS

Dans la première partie de ce paragraphe, nous discuterons certains aspects de nos résultats qui concernent aussi bien l'activité unitaire du champ CA_1 que celle du champ CA_4, en mettant toutefois l'insistance sur le champ CA_1 où nos résultats (et ceux auxquels on peut se référer dans les travaux antérieurs) sont plus nombreux. Nous commenterons ensuite les observations propres aux pyramidales de l'aire CA_4 et établirons une comparaison entre l'activité des deux champs. L'analyse de l'activité spontanée unitaire des cellules pyramidales de la Corne d'Ammon du lapin nous a permis de préciser les points suivants :

- pendant l'éveil comme pendant le sommeil, les cellules peuvent présenter plusieurs modes de fonctionnement qui se distinguent avant tout les uns des autres par l'absence ou la présence d'une organisation temporelle des trains d'impulsion.

- Ces modes de fonctionnement apparaissent plus ou moins fréquemment selon le niveau de vigilance.

- Seule une fraction limitée des cellules pyramidales observées pendant le rythme thêta, a montré un fonction-

nement rythmique.

- Une même cellule suivie pendant l'éveil puis pendant le sommeil peut garder le même mode de fonctionnement (35 % des cas) ou changer de mode (65 % des cas) et fonctionner alors le plus souvent en bouffées, régulières ou non.

- Certaines cellules semblent fonctionner toujours sur le même mode (cellules stables) tandis que d'autres montrent plusieurs modes de fonctionnement (cellules instables). Cette observation peut être faite pendant l'éveil comme pendant le sommeil.

1) Rappels des observations antérieures

Ces résultats s'ajoutent aux rares données concernant l'activité unitaire de l'hippocampe du lapin, encore très mal connue. On possède, chez l'animal chronique, une description sommaire de l'activité des cellules pyramidales du champ CA_1 (VINCENT et al.(1968) -235-) qui apparaît très pauvre pendant l'éveil et s'enrichit en bouffées de 5 à 15 impulsions pendant le sommeil lent pour devenir pratiquement nulle pendant le sommeil paradoxal. Nos observations ne sont pas concordantes puisque nous avons au contraire trouvé une fréquence moyenne du fonctionnement plus élevée pendant l'éveil que pendant le sommeil (constatation qu'on peut faire d'ailleurs dans d'autres structures que l'hippocampe), et une diversité au moins aussi grande des modes de fonctionnement cellulaires. Les résultats de VINCENT et al. s'opposent également à ceux de LIDSKY et al. (1974) -141-, en ce qui concerne l'éveil. Ces auteurs, qui ne font pas d'études de structure de décharge et ne considèrent que les taux moyens de fonctionnement, constatent que les cellules sont spécialement rapides pendant la veille tranquille et plus

lentes pendant l'éveil avec tracé peu ample et désynchronisé. La moyenne générale (12,2 impulsions par seconde) est plus élevée mais reste proche de celle que nous avons mesurée (6 à 7 impulsions par seconde), alors que VINOGRADOVA (1965) -236- dans les aires CA_2 et CA_3 décrit des taux de fonctionnement aux valeurs pour le moins surprenantes, qui vont de la trentaine à 700 impulsions par seconde.

2) Modes de fonctionnement cellulaires

La comparaison entre les observations antérieures et nos propres résultats - obtenus grâce à un protocole expérimental et à des méthodes d'analyse différents - peut difficilement être discutée au delà et il faut plutôt s'interroger sur l'intérêt du présent travail qui nous paraît surtout résider dans la description de l'hétérogénéité du fonctionnement des cellules pyramidales, mentionnée au passage par certains auteurs mais jamais décrite (KANDEL et SPENCER (1961) -128-, VINOGRADOVA (1965) -236-, HYVARINENS (1965) -124-).

Nous avons d'abord constaté que les lois de distribution des séries d'impulsions ne correspondent pas strictement (les tests appropriés l'ont prouvé) à un processus de renouvellement, comme le processus de Poisson. Cette observation a déjà été faite pour d'autres régions de l'encéphale : neurones thalamiques (POGGIO et VIERNSTEIN (1964) -192-), neurones du noyau cochléaire (PFEIFFER et KIANG (1965) -191-), neurones du Cortex sensori-moteur (PERNIER (1972) -189-). Il faut donc admettre - ce qui ne saurait surprendre - qu'il existe un certain degré de dépendance entre les valeurs des intervalles qui séparent les impulsions (WERNER et MOUNTCASTLE (1965) -239-). Néanmoins, cette dépendance - si elle interdit

d'identifier les distributions expérimentales à des lois statistiques connues _ est dans certains cas très faible. C'est ainsi qu'un mode de fonctionnement comme le mode A peut être décrit comme l'émission d'impulsions aléatoires qui surviennent indépendamment les unes des autres, se distinguant par là d'autres modes (B ou D) où l'organisation temporelle des impulsions est évidente.

Pendant l'éveil, ce mode A est le mode de fonctionnement le plus probable des cellules pyramidales. CALVIN et STEVENS (1968) -37- -38-, qui l'observent dans des motoneurones de la région lombo-sacrée chez le chat, proposent une explication qui fait intervenir le bruit synaptique comme cause première de la variabilité de la valeur des intervalles séparant les impulsions. Selon ces auteurs, le bruit synaptique (potentiels post-synaptiques miniatures ou P.P.S., survenant au hasard) est dû à l'arrivée asynchrone d'influx d'origine diverse au niveau des synapses, l'intégration de l'information par la cellule se faisant par la sommation temporelle et spatiale des P.P.S. On peut reprendre avec prudence cette hypothèse pour les cellules de l'hippocampe auxquelles on accorde une fonction intégratrice importante. Il est à noter que pendant l'éveil, les cellules de type A sont plus rapides et plus régulières que pendant le sommeil. NODA et ADEY - qui font la même observation dans le Cortex associatif du chat - en déduisent que pendant l'éveil les influx arrivant sur la cellule sont plus nombreux et plus convergents (d'où les fréquences de fonctionnement plus élevées et les coefficients de variation plus faibles) et appuient leur conclusion sur des résultats de même type obtenus par WERNER et MOUNTCASTLE (1965) -239-, pour des neurones du thalamus constamment sollicités par des stimulations sensorielles périphériques.

Si les bouffées observées dans ce que nous avons appelé mode de fonctionnement de type D, ont reçu de KANDEL et SPENCER une explication unanimement admise qui fait intervenir les post-potentiels dépolarisants, il n'en est pas de même pour les autres catégories de bouffées, comme par exemple les bouffées courtes et denses apparaissant après des intervalles longs et irréguliers (mode C). Cette situation n'est pas propre à l'hippocampe : si on exclut certains cas particuliers (faisant intervenir un circuit inhibiteur à action rétroactive par exemple), on constate que les mécanismes qui conduisent à la formation de bouffées dans les cellules du système nerveux central ne sont pas encore expliqués bien que les tentatives aient été nombreuses (SMITH et SMITH (1965) -222-, SEGUNDO et al.(1968) -219-). Il en est de même de cette observation générale selon laquelle le sommeil (et principalement le sommeil à onde lente) s'accompagne le plus souvent de bouffées et du ralentissement de l'activité tandis que l'éveil se marque par l'apparition des impulsions sans organisation temporelle apparente et d'une reprise de l'activité. Malgré l'abondance des résultats (dont nous donnons un aperçu dans le tableau récapitulatif situé à la fin de cet exposé), la nature des relations existant entre activité unitaire et niveau de vigilance n'est pas élucidée.

Nous avons placé à ce moment de la discussion ce rappel des résultats obtenus dans d'autres régions que l'hippocampe pour souligner combien l'interprétation de l'activité spontanée unitaire est délicate et cela en dépit de l'application de méthodes d'analyse statistique, utilisées par la plupart des équipes que nous venons de citer. On doit admettre que ces méthodes, indispensables à l'étude des processus aléatoires, ne permettent de

remonter aux mécanismes neurophysiologiques sous-jacents que dans quelques cas bien particuliers (voir les bilans dressés par MOORE et al. (1966) -161- et PERKEL et BULLOCK (1968) -187-) et que dans les autres cas elles fournissent, avant tout, un moyen de décrire avec précision la réalité et sont spécialement précieuses dans des études comparatives où elles permettent, dans des conditions analogues d'observation, d'apprécier les effets d'un facteur extérieur.

3) Stabilité cellulaire

Parmi nos résultats, ceux concernant l'instabilité d'une cellule - telle que nous l'avons définie - appellent plusieurs commentaires. Peut-on à la fois parler de stationnarité et d'instabilité pour une même cellule ? Il faut pour répondre se reporter à l'échelle des temps où se situent les observations. En effet, les propriétés statistiques de la distribution des impulsions issues d'un neurone peuvent être invariables à l'intérieur d'une séquence, que l'origine des temps où débute l'analyse soit t_n ou t_k (hypothèse de stationnarité satisfaite, avec dans la pratique $t_n \simeq t_k$). Mais on peut constater que l'activité de ce même neurone, enregistrée plus tard dans le temps, présente de nouvelles caractéristiques statistiques susceptibles d'être décrites comme un second mode de fonctionnement (cellule instable). La variété ou la monotonie du fonctionnement des cellules sont, bien sûr, appréciées dans les limites des temps d'observations imposées par l'expérience. On peut penser qu'un pourcentage plus élevé de cellules instables serait apparu avec des temps d'observation beaucoup plus longs. Nous nous sommes faits à nous-même cette objection et avons tenté d'y répondre en constituant un sous-échantillon de cellules

enregistrées pendant des durées excédant toujours quarante cinq minutes. Nous avons trouvé pour ce lot 56,2 % de cellules stables et 43,7 % de cellules instables. Ces chiffres sont proches de ceux trouvés pour l'ensemble de la population (respectivement 60 % et 40 %), ce qui nous permet d'attacher un certain crédit aux résultats globaux.

La stabilité du fonctionnement des cellules a été mesurée en termes de fréquence et de "patterns" d'activité dans l'amygdale du chat en préparation aiguë (BENARI et LE GAL LA SALLE (1971) -24-) et par le calcul des H.I., dans le complexe ventro-basal du thalamus chez le chat en préparation chronique (BENOIT et CHATAIGNIER (1973) -25-). Dans les deux cas, les auteurs aboutissent à des conclusions très nettes : les cellules sont instables pendant l'éveil et stables pendant le sommeil à ondes lentes. Nos résultats, plus nuancés, montrent en particulier que les cellules peuvent être instables pendant le sommeil, dans une proportion à peu près équivalente à celle de l'éveil. La différence tient peut-être aux régions étudiées (l'hétérogénéité de l'activité des pyramidales ammoniennes a déjà été soulignée) et au nombre plus élevé d'unités que nous avons analysées qui peut accroître la probabilité de rencontrer des cellules instables, moins nombreuses que les autres. De plus, nous ne sommes pas en mesure d'apprécier tous les facteurs qui peuvent entraîner les variations spontanées de l'activité unitaire (modifications physiologiques de la préparation qui s'établissent à notre insu, arrivée d'influx d'origine diverse dans cette structure hautement convergente). Bien que nous ne puissions pas les expliquer nous pensons que ces résultats (stabilité et instabilité cellulaire) ne sont pas des artefacts dus à une mauvaise préparation,

et qu'ils sont intéressants à étudier, surtout si on les rattache à l'évolution des modes de fonctionnement qui accompagne les changements du niveau de vigilance.

4) Activité unitaire et vigilance

a) Modification de l'activité unitaire pendant la veille et le sommeil

Certaines des différences observées dans l'activité spontanée des cellules pyramidales entre l'éveil et le sommeil ont été citées au paragraphe précédent, quand nous avons recherché quelle interprétation physiologique pouvait être donnée aux modes de fonctionnement décrits en termes statistiques. On a alors signalé que le ralentissement de la fréquence d'émission des potentiels d'action pendant le sommeil et leur organisation en bouffées, rythmiques ou non, n'ont pas reçu d'explication. Nos résultats montrent que ces deux particularités sont surtout marquées pendant le sommeil à fuseaux, où le mode C domine, tandis que le mode A n'apparaît que rarement. Cette observation s'oppose à celle de BELUGOU et al. qui ne constatent pas, dans l'hippocampe du chat implanté d'électrodes de façon chronique, de différences dans les modes de fonctionnement cellulaires entre la veille et le sommeil à ondes lentes. Par contre, elle rejoint celle de NODA et al. qui décrivent, sur une préparation de même type, une activité fournie et assez régulière de cellules pyramidales pendant l'éveil et l'apparition de bouffées irrégulières, mêlées à des silences pendant le sommeil profond. Bien que les fréquences moyennes de fonctionnement soient plus élevées que celles que nous avons calculées, l'amplitude de la différence entre éveil et sommeil est du même ordre de grandeur. NODA et al. montrent aussi que la proportion d'intervalles longs (> 200 ms) augmente de l'éveil actif

au sommeil profond ; nous avons noté cette même tendance pour les intervalles contenus dans la classe des valeurs extrêmes (> 800 ms).

Sans perdre de vue que la comparaison porte sur des résultats obtenus d'une part sur une préparation chronique et d'autre part sur une préparation aiguë, on constate que les points de concordance sont nombreux, mais des différences existent, en particulier NODA et al., n'ont observé aucune activité faite de bouffées rythmiques pendant le sommeil, alors que nous avons trouvé 20 % des pyramidales fonctionnant selon le mode B. Ces auteurs ont également décrit l'activité d'une même cellule pendant des états de vigilance variés. Là aussi nous aboutissons à des conclusions sensiblement différentes. Les résultats de NODA et al. concernent des cellules qui semblent avoir été sélectionnées parce que leur comportement se modifiait avec le niveau de vigilance. Leur attention ne paraît pas avoir été retenue, comme la nôtre, par des cellules dont le mode de fonctionnement - unique dans la majorité des cas - reste identique, quelque soit le niveau de vigilance.

b) Activité unitaire et thêta hippocampique

Comme nous l'avons vu, l'origine septale des influx qui amorcent et entretiennent le thêta hippocampique n'est plus discutée, mais les opinions divergent encore sur la relation pouvant exister entre l'activité unitaire des cellules pyramidales et l'onde thêta. Pour certains auteurs aucun lien de ce type ne peut être établi (ARDUINI et POMEIANO (1954) -15-, NODA et ADEY (1969) -167- -168-, VINOGRADOVA et DUDAEVA (1971) -23-). Les observations les plus précises sont celles de NODA et al. qui ont

d'une part montré qu'on ne pouvait établir aucune relation de phase nette et durable entre l'onde thêta et les décharges des pyramidales ammoniennes -167- et d'autre part que la corrélation entre les potentiels d'action produits par deux cellules enregistrées simultanément était minimale pendant le rythme thêta, dû soit à l'éveil soit au sommeil paradoxal, alors qu'elle est forte pendant le sommeil à onde lente -168-. Pour d'autres au contraire, la corrélation est étroite, mais ces auteurs sont opposés sur la nature du mécanisme entraînant l'apparition des bouffées d'impulsions et des variations des potentiels de membrane, dont résulterait le thêta hippocampique. Certains auteurs (SPENCER et KANDEL (1961) -223-, ANDERSEN et ECCLES (1962) -10-), évoquent l'entrée en jeu du circuit inhibiteur incluant les collatérales d'axone des pyramidales, et les cellules à corbeille. Rythmiquement, à la suite des post-potentiels inhibiteurs, une phase d'excitation entraînerait un rebond de l'activité et l'apparition de bouffées de potentiels d'action. D'autres (EULER, C. VON et GREEN (1960) -69-, GREEN et al.(1960) -109-), 1961) -110-, FUJITA et SATO (1964) -76-), pensent que le "processus d'inactivation" évoqué plus haut entraîne le fonctionnement synchrone des neurones nécessaire à l'établissement de l'onde thêta, l'arrivée rythmique d'influx septaux étant néanmoins indispensable.

Les résultats de nos observations, nullement destinées à déchiffrer l'origine de l'onde thêta, montrent malgré tout que lors de son apparition :

- les cellules pyramidales ne fonctionnent pas toutes en bouffées. Si l'effectif du mode B augmente, bien des cellules sont au contraire plus irrégulières et les interruptions de l'activité spontanée plus nombreuses.

- les processus d'inactivation peuvent être vus en dehors du rythme thêta (remarque déjà faite par EULER C. VON et GREEN (1960) -69-) et même, comme nous l'avons montré, en période de sommeil.

Il semblerait donc qu'on puisse admettre avec RANK (1973) -199- qu'un lien entre le thêta hippocampique et un fonctionnement rythmique des cellules pyramidales s'établit rarement, mais qu'il est possible, les bouffées de potentiels d'action apparaissant alors à cinq par seconde. GOGOLAK et al (1968) -95-, GRANTYN et GRANTYN (1971) -103- pensent que seules les cellules adoptant ce mode de fonctionnement reçoivent des influx septaux, originaires de la partie dorsale du noyau de la bandelette diagonale.

5) Activité unitaire des champs CA_4 et comparaison avec le champ CA_1

Au cours de l'énoncé des résultats, on a souligné les ressemblances apparues entre l'activité unitaire des champs CA_4 et CA_1 : dans les deux cas, les cellules sont plus lentes pendant l'éveil que pendant le sommeil, les modes de fonctionnement caractéristiques sont les mêmes pour un état de vigilance donné, etc ... Mais des différences existent qui nous ont conduits à parler d'une certaine "monotonie" dans l'activité des pyramidales du champ CA_4 :

- fréquence moyenne des décharges plus basse, mais celles-ci apparaissant avec plus de régularité, en particulier sans interruption prolongée de l'activité émissive,

- modes de fonctionnement moins variés, et moins nettement

définis pour ceux qui correspondent à l'apparition rythmique de bouffées.

- ondes de dépolarisation (correspondant au phénomène d'inactivation) moins amples et d'apparition moins régulière.
- cellules plus stables dans leur mode de fonctionnement.

Peu d'observations antérieures sont à rapprocher de ces résultats puisque les seuls travaux semblent être ceux d'OLMSTEAD et al.(1973) -175-. Sur un nombre restreint de cellules (8) ces auteurs rapportent que la fréquence de fonctionnement des pyramidales augmente légèrement lors du passage du sommeil à onde lente à l'éveil calme. Pour tenter d'expliquer les différences fonctionnelles que nous avons observées entre les champs CA_1 et CA_4, nous devons rappeler certaines données fournies par les études anatomiques d'une part et comportementales d'autre part. Nous avons vu au chapitre I que les afférences du champ CA_4 étaient moins riches que celles du champ CA_1. On peut penser que les cellules y reçoivent une quantité d'influx plus réduite, d'où leur fréquence de fonctionnement plus basse. On a aussi constaté que le phénomène "d'inactivation" est plus rare et moins ample dans cette région. Or l'apparition de ce phénomène - qui résulte de la sommation temporelle de post-potentiels dépolarisants - suppose une fréquence de fonctionnement élevée, donc une activité intense des synapses excitatrices, plus rarement obtenue dans le champ CA_4 que dans le champ CA_1. La même interprétation peut être donnée à l'absence du mode de fonctionnement de type E, caractérisé par des bouffées produites par les mêmes mécanismes, mais particulièrement longues. Ajoutons que KANDEL et SPENCER (1961) -129- expliquent la formation du P.P.D. par le maintien d'ions K^+ à l'extérieur de la membrane cellulaire, au-delà de la durée du potentiel

d'action, ces ions étant en quelque sorte "piégés" dans l'espace intercellulaire particulièrement étroit dans le champ CA_1. Les pyramidales du champ CA_4 étant moins rapprochées et même pour certaines, dispersées, on peut trouver là une explication supplémentaire à l'absence du mode E. Nous avons remarqué que les changements apportés dans l'activité unitaire par l'apparition du rythme thêta étaient moins marqués pour les $P.CA_4$ que pour les $P.CA_1$. Cette observation peut surprendre dans la mesure où la majorité des afférences du champ CA_4 sont d'origine septale. Etant admise l'hypothèse d'ANDERSEN et ECCLES (1962) -10-, on pouvait penser que l'absence de cellules à corbeilles dans ce champ (LORENTE de NO (1934) -146-, EULER C. VON et GREEN (1960) -70-), empêchait la participation des $P.CA_4$ à l'élaboration du thêta hippocampique. Mais des travaux plus récents tendent à démontrer que ces cellules existent bien (GESSI et SPENCER (1971) -90-, -91-; THOMSON (1973) -227-). Tout au plus, l'organisation diffuse du réseau cellulaire rendrait leur action moins évidente que ne le fait la disposition régulière des pyramidales dans le champ CA_1. Il ne semble pas qu'il existe d'explication satisfaisante sur ce dernier point de nos observations. Notons pour terminer que certains auteurs, ayant analysé l'activité de l'hippocampe pendant des études comportementales, s'accordent à respecter une hiérarchie entre les différentes régions hippocampiques. L'information parvient au gyrus dentatus qui joue le rôle de filtre (MAC LARDY (1959) -148-, RANK (1973) -199-, SEGAL et OLDS (1973) -216-)et gagne le champ CA_3 qui assure une double fonction : comparaison de l'information nouvelle à celle déjà stockée et intégration. (OLDS et HIRANO (1969) -172-, VINOGRADOVA et DUDAEVA (1972) -238-). Le champ CA_1, qui est le seul auquel parviennent des afférences corticales directes en plus de celles ayant fait relais dans CA_3, recevrait une information beaucoup plus spéci-

fique (VINOGRADOVA et DUDAEVA (1971) -237-) n'étant pas passée par le filtre du gyrus dentatus. Il assurerait lui aussi la comparaison entre l'information entrante et celle déjà mise en mémoire, qui permettrait à l'animal d'ajuster son comportement face à des situations nouvelles. Certains auteurs ont souligné la plus grande diversité des réponses évoquées obtenues dans le champ CA_1 par rapport au champ CA_3 (VINOGRADOVA et DUDAEVA (1971) -237- OLDS et al. (1972) -173-, SEGAL et OLDS (1972) -215-).

A leur suite, il serait tentant, en reprenant l'idée de RANK sur la complexité croissante des diverses régions, en partant du gyrus dentatus jusqu'à l'aire CA_3 puis l'aire CA_1, d'introduire l'aire CA_4 dans cette hiérarchie, à la place qu'elle occupe effectivement sur le plan anatomique. Mais il ne s'agit là que d'une hypothèse de travail qui s'appuie malgré tout sur des bases assez fermes tant fonctionnelles qu'anatomiques.

CHAPITRE V

EFFETS DES RADIATIONS IONISANTES SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL : POSITION DU PROBLEME

Avant d'aborder l'exposé des résultats obtenus chez l'animal irradié, il nous paraît indispensable de rappeler quelles sont les données déjà acquises sur les modifications fonctionnelles de l'activité électrique cérébrale chez les mammifères irradiés. Nous nous bornerons à citer les travaux expérimentaux ayant utilisé des doses inférieures à 1000 rads et nous aborderons successivement l'étude des modifications de l'activité electroencéphalographique puis celles de l'activité unitaire, les autres modifications (morphologiques, chimiques) étant évoquées dans la discussion. Ce bilan portera sur les observations faites dans les régions de l'encéphale dont nous avons enregistré l'activité, à savoir l'hippocampe, à qui revient la place principale, et le cortex.

D'un auteur à l'autre, les protocoles diffèrent (sujets d'expérience, régions irradiées, débits de doses),

- mais ces données de première importance doivent être rapportées et nous nous efforcerons de compenser l'aspect fastidieux de cette énumération par une brève synthèse qui terminera chaque paragraphe.

Une remarque préliminaire s'impose concernant les unités de doses employées. Dans la mesure où on cherche à apprécier l'effet des rayonnements ionisants sur le milieu irradié, il importe de connaître la dose absorbée, en un point de ce milieu. Au cours du travail que nous présentons, cette dose a été mesurée précisément (voir chapitre suivant) et nous pouvons de ce fait caractériser l'irradiation par l'unité de dose absorbée ou rad.

Le rad est égal à une énergie absorbée de 100 ergs par gramme de matière irradiée. Cette unité est valable quel que soit le type de rayonnement, puisqu'il y a toujours absorption d'énergie par le milieu irradié.

Mais dans la majorité des travaux qui vont être cités, l'irradiation n'est pas caractérisée par la dose absorbée par le milieu, mais par l'exposition, qui elle se rapporte au rayon. Rappelons que l'exposition caractérise un faisceau de rayons (X ou γ) par l'ionisation que provoquent dans l'air, tout au long de leur trajectoire, les électrons mis en mouvement dans une petite masse d'air. Estimer le nombre d'ionisation revient à estimer la charge électrique (Q) transportée par les ions formés au cours des ionisations, dans une masse d'air très petite (m).

- l'unité d'exposition est le roentgen (R). L'exposition est égale à 1 R quand

$$\frac{Q}{m} = \frac{1 \text{ u.e.s}}{0,001293 \text{ g}} = 2,580.10^{-4} \text{ C/g}$$

(0,001293 g est égal à la masse de 1 cm3 d'air atmosphérique dans les conditions normales de température et de pression : 0°C et 760 mm de Hg).

- quand la dose d'exposition est de 1 R, il y a un transfert d'énergie de 0,112 erg par 0,001293 g d'air, c'est-à-dire 86,9 ergs par gramme d'air.

- dans les tissus mous, on estime que le transfert d'énergie est de 96 ergs par gramme. C'est pourquoi dans la pratique, on considère que le rad correspond à peu près à l'énergie absorbée par les tissus mous irradiés par un faisceau de rayons X ou γ , tel que la dose soit un roentgen.

- mais dans d'autres milieux (graisse, os), la dose absorbée ne peut plus être déduite automatiquement de la dose d'exposition. Des différences de l'ordre de quelques rads peuvent apparaître. Il est donc nécessaire d'estimer soigneusement les doses absorbées. Grâce à l'amélioration des techniques de dosimétries biologiques ces mesures sont maintenant plus courantes et figurent dans bon nombre de travaux récents.

I - MODIFICATIONS DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE GLOBALE SPONTANEE

A - MODIFICATIONS DE L'ELECTROCORTICOGRAMME

Les auteurs ont tout d'abord irradié des animaux porteurs d'électrodes superficielles, aussi il nous a paru intéressant de présenter les observations faites sur l'électrocorticogramme, d'autant qu'au cours de ce travail des enregistrements ont été faits dans les aires corticales somesthésiques et visuelles. S'ils n'ont pas donné lieu à une analyse approfondie, leur aspect a malgré tout été pris en compte pour caractériser les divers états pathologiques qui apparaissent après irradiation.

1 - Résultats obtenus à faibles doses

Chez des lapins irradiés globalement aux rayons γ (débits de dose de 0,03 R/s à 0,13 R/s, l'excitabilité du cortex a été testée à l'aide de stimulations lumineuses (LEBEDINSKY et al. (1958) -138-). Au bout de dix minutes, la dose reçue étant de l'ordre du R, on a observé une croissance de l'excitabilité, tandis que vers la soixantième seconde (7,8 R) l'excitabilité diminue. De la même façon, chez des lapins irradiés globalement aux rayons X et γ à la dose journalière de 5 R, on a pu voir (KOROL' KOVA (1959) -132-) dès la première irradiation, un effet stimulant sur le cortex, marqué par une augmentation d'amplitude du tracé et une excitabilité accrue. En répétant trois ou quatre fois l'irradiation, on a observé au contraire une alternance de phases d'excitation et de phases de dépression, les périodes d'inhibition étant les plus fréquentes.

En se basant sur des travaux antérieurs, LIVANOV et

KONDRAT'EVA (1960) -144-, ont suggéré que des doses de l'ordre de 0,05 R étaient suffisantes pour que des effets fonctionnels apparaissent temporairement dans le système nerveux, les effets permanents intervenant pour des doses 10 à 20 fois supérieures. C'est ce que semblent prouver les enregistrements de l'activité électrique du cortex pariétal, faits sur des lapins irradiés globalement aux rayons γ (TSYPIN et GRIGOR'YEV (1960) -233-). Les débits de dose varient de 0,013 R/s à 7,8 R/s et l'exposition dure cinq minutes. Aussitôt après le début de l'irradiation, même aux doses les plus faibles, une baisse d'amplitude du tracé est observée, accompagnée quelquefois de rythmes lents. En dépit de cette baisse d'amplitude, l'excitabilité est accrue puisqu'une stimulation lumineuse trop faible pour entraîner une réponse corticale peut se montrer efficace dix secondes après l'irradiation. Les auteurs ont noté toutefois que dans de très rares cas, l'amplitude et la fréquence augmentent.

Cette augmentation d'amplitude du signal a été retrouvée par SAMS et al. (1964) -205- qui ont irradié la tête de chiens porteurs d'électrodes chroniques aux rayons X (débit de dose de 21,7 rads par minute). Une heure après avoir reçu 1 rad, le tracé cortical a montré des changements nets : augmentation de l'amplitude du signal d'un facteur 4 à 5, pointes irrégulières, asynchronie entre les hémisphères droit et gauche. Ces modifications durent deux à trois heures et disparaissent ensuite complètement.

En conclusion :

L'ensemble de ces travaux confirme qu'après une irradiation globale ou céphalique, le système nerveux central

réagit à des doses très faibles de l'ordre du rad. Les modifications de l'activité électrique corticale apparaissent immédiatement et portent sur l'amplitude du signal, le plus souvent augmentée, sur l'excitabilité de la structure et moins nettement sur la fréquence du tracé.

2 - Résultats obtenus pour des doses de 400 à 1000 rads

Les premiers travaux sont ceux de ELRED et TROWBRIDGE (1953) -66-,(1954)-67-, qui ont irradié globalement des singes aux rayons X (débit de dose 13,7 R/mn) à des doses comprises entre 400 et 800 R. A la suite de ces différentes irradiations, aucune modification nette de l'électrocorticogramme n'est observée, si ce n'est un léger ralentissement du rythme. En expérimentant également sur des singes irradiés globalement aux rayons γ (débit de dose 1000 R/mn) à la dose de 1000 R, BROOKS (1956) -30-, a pu montrer qu'une à deux minutes après la fin de l'irradiation, l'amplitude du tracé diminuait chez la plupart des animaux (8 sur 11). Une récupération s'annonce 5 à 10 minutes plus tard et ceci même lorsque l'irradiation se poursuit. Selon BROOKS, il faut atteindre une dose de 2500 R. pour obtenir une dépression permanente du tracé. Ces résultats n'ont pas été confirmés par les données plus récentes dues à ANANEV et al.(1969) -7-. Ces auteurs ont irradié globalement des lapins aux rayons γ (débit de dose 164 R/mn) à la dose de 1000 R. Dans la première heure qui suit l'irradiation, l'amplitude de l'électrocorticogramme n'est pas modifiée, mais au-delà de deux heures, elle augmente pour atteindre un maximum 4 heures après irradiation, et retrouver progressivement une valeur normale, au delà de 5 heures.

L'analyse des contenus en fréquence du signal montre que les activités rapides augmentent quinze minutes après irradiation ce qui correspond selon les auteurs à une phas d'excitation, tandis que quatre heures plus tard, les activités lentes sont très abondantes et les activités rapides plus rares (phase d'inhibition). Des résultats assez proches ont été obtenus par COURT (1969) -49-, COURT et al. (1970) -50-, qui ont irradié globalement aux rayons Y (débit dose 16 rads par minute) des lapins porteurs d'électrodes chroniques aux doses de 450, 650 et 850 rads.

- A 450 rads, un tracé d'éveil sans anomalie notable, fait suite immédiatement à l'irradiation. Quarante à soixante minutes après apparaît une activité de sommeil avec des ondes lentes et régulières sur tout le cortex et des fuseaux amples et de longue durée.

- Des anomalies isolées peuvent exister sous forme de pointes-ondes ou de pointes isolées ou groupées.

- A 650 et 850 rads, l'étude énergétique du signal montre que dans les deux heures qui suivent l'irradiation, l'énergie totale transportée par le signal augmente d'un facteur 2 à 10. Cette augmentation se manifeste avant tout dans la bande de fréquence 0 à 4 c/s.

Les observations de COURT concernant la vigilance rejoignent celles de MINAMISAWA et TSUCHIYA (1964) -153- faites sur des lapins irradiés globalement à la dose de 1000 rads, et par certains côtés, celles d'AKOPYAN et al. (1970) -1- qui ont irradié globalement aux rayons X des lapins porteurs d'électrodes chroniques superficielles et profondes, à la dose de 700 R. Trente à cinquante minutes après irradiation, les ondes lentes (2 à 4 cycles par seconde) deviennent plus abondantes sur le cortex occipi-

tal et sensori-moteur et leur amplitude augmente considérablement.

Deux heures après irradiation, le tracé reprend une allure proche de la normale avec toutefois prédominance de l'onde thêta, alternant avec l'onde delta. Les auteurs interprètent la présence d'ondes lentes et amples comme une inhibition de l'activité corticale dûe à l'action directe des radiations ionisantes sur cette structure et à la diminution des influx excitateurs venant de la formation réticulée mésencéphalique et d'autres régions sous-corticales.

En conclusion :

L'ensemble de ces travaux montre que les résultats rapportés par les auteurs divergent sur deux points importants :

- dose à partir de laquelle des effets sont observés ,
- sens dans lequel ces effets se manifestent, puisqu'il est fait état soit de baisse, soit d'augmentation de l'amplitude de l'électrocorticogramme, les variations de rythmes de base pouvant se manifester sous forme d'ondes lentes ou au contraire d'activités rapides.

En tenant compte des travaux les plus récents, il semble ressortir néanmoins qu'immédiatement après irradiation, à une dose d'au moins 400 rads, on observe un tracé électrocorticographique d'éveil peu ample avec des activités rapides. Une heure après débute une phase d'inhibition, dont la durée reste discutée, et qui se traduit par des ondes très lentes (inférieures à 4 cycles par seconde) et très amples.

B - MODIFICATIONS DE L'ACTIVITE HIPPOCAMPIQUE

1) Résultats obtenus à faibles doses

En irradiant la tête de rats et de lapins porteurs d'électrodes chroniques (rayons X), GANGLOFF (1964) -81- a pu mettre en évidence immédiatement après le début de l'irradiation à des débits de dose aussi faibles que 0,3 à 0,5 R, une réaction d'éveil dans l'hippocampe, accompagnée d'une légère accélération du rythme respiratoire. En expérimentant cette fois sur des chiens porteurs d'électrodes chroniques situées dans l'hippocampe dorsal et ventral et dans le noyau ventral antérieur du thalamus, SAMS et al. (1964) -205-, (1966) -210-, ont obtenu les résultats suivants : pour des irradiations céphaliques (rayons X délivrés avec un débit de dose de 21,7 rads par minute) on peut voir, à la dose de 2 rads et moins de 2 minutes après le début de l'irradiation, que la réponse de l'hippocampe se manifeste par un tracé d'éveil ample, auquel font suite des ondes lentes de grande amplitude. Cent minutes après avoir reçu une dose de 10 rads, les ondes lentes sont plus nombreuses, accompagnées de volées de pointes très amples, qui peuvent apparaître aussi bien pendant l'éveil que pendant le sommeil. Selon les auteurs les radiations ionisantes, même à très faibles doses, ont déjà un effet marqué de type excitateur auquel l'hippocampe serait particulièrement sensible.

2) Résultats obtenus pour des doses de 100 à 200 rads

GANGLOFF et HALEY (1960) -83-, GANGLOFF (1962) -80-, HALEY (1962) -122-, ont réalisé un ensemble d'expériences sur des chats et des lapins porteurs d'électrodes chroniques

situées dans le cortex, l'hippocampe dorsal, le thalamus, le noyau caudé, l'amygdale, l'hypothalamus postérieur et la formation réticulée. Les rayons X sont délivrés à des débits de dose variant entre 60 et 155 R/mn. L'irradiation est globale ou limitée à la tête ou au tronc. Aux doses de 200 et 400 R, on observe des bouffées de pointes qui apparaissent dans l'hippocampe 30 à 60 minutes après l'exposition. Ces décharges sont plus abondantes pendant le sommeil que pendant l'éveil et présentent un maximum vers la 3ème heure. Elles disparaissent ensuite progressivement au-delà de la 5ème heure. Ces pointes sont totalement absentes chez les animaux dont le corps seul a été irradié (400 R). De plus, tous les animaux ayant reçu une dose totale de 400 R, montrent un tracé d'éveil aussitôt après l'irradiation et une vivacité accrue jusqu'à la 5ème heure. Cet effet est moins prononcé à 200 R.

En continuant ces travaux, GANGLOFF (1964) -81- a montré la présence de pointes dans l'hippocampe du lapin après irradiation de la tête seule (100 à 400 R avec un net effet de dose). Les pointes n'apparaissent que chez les animaux où le septum n'a pas été lésé. Le rythme thêta (4 à 7 cycles par seconde) se manifeste encore spontanément, sans modifications visibles, après irradiation céphalique à des doses allant de 100 à 1 000 R.

La présence de pointes sur le tracé electroencéphalographique de l'hippocampe a été également mise en évidence par MONNIER et KRUPP (1961) -159-,(1962) -160-, qui ont irradié aux rayons γ la tête de lapin porteur d'électrodes chroniques situées dans le cortex, l'hippocampe dorsal, le thalamus et la formation réticulée mésencéphalique. Les doses étaient de 400, 600 et 900 R (débit de dose 40 R par minute). A 400 R, 30 minutes après l'irradiation, les

auteurs ont observé dans l'hippocampe des rythmes rapides, des pointes et des pointes-ondes, surtout abondantes vers la quatrième heure. A 600 R ces effets sont confirmés. A 900 R, les pointes, regroupées en volées, sont plus nombreuses et les ondes lentes et très amples apparaissent et gagnent l'ensemble des dérivations. Ces effets sont surtout marqués trois heures après irradiation.

En utilisant des doses à peu près équivalentes, SCHOENBRUN et al. (1964) -214- ont expérimenté sur des chats implantés d'électrodes chroniques dans l'amygdale, l'hippocampe et le cortex entorhinal. Les doses de rayons X sont délivrées soit par fractions cumulées de 100 à 400 R, soit en une fois (1000 R). Les irradiations sont céphaliques ou localisées plus spécifiquement à l'hippocampe dorsal ou à l'aire entorhinale. Après une dose unique de 400 R, on observe une synchronisation du tracé hippocampique (4 cycles par seconde). A 1000 R, cette synchronisation est observée encore plus nettement tandis qu'apparaissent des pointes de grande amplitude.

L'irradiation soit unilatérale, soit bilatérale, étroitement localisée à l'hippocampe (400 à 500 R) entraîne la synchronisation du tracé. Des ondes de 5 à 6 cycles par seconde apparaissent surtout dans l'hippocampe dorsal, mêlées à des pointes de grande amplitude. Les ondes hypersynchronisées peuvent être précédées d'ondes lentes amples et irrégulières. L'analyse harmonique du signal comprenant le calcul des fonctions de cohérence montre qu'après les irradiations, les deux hippocampes tendent à fonctionner en phase.

Parmi les observations des auteurs concernant le comportement des animaux, notons que l'irradiation de l'hippocampe seul n'entraîne pas une augmentation de la vivacité, mais plutôt une diminution de l'activité motrice et une légère baisse des performances après conditionnement.

Si SCHOENBRUN et al. ont pu démontrer l'apparition de pointes dans l'hippocampe pour des irradiations étroitement localisées à cette région, SAMS et al. (1964) -205-, (1965) -206 à 209-, (1966) -210-, ont prouvé que des doses très faibles suffisaient à les faire apparaître. Dans des conditions expérimentales précisées au paragraphe précédent, ils ont observé qu'après une dose de 100 rads, les anomalies étaient du même type qu'aux doses plus faibles. L'effet de dose semble bien établi puisque les pointes hippocampiques sont 9 fois plus abondantes à 100 rads qu'à 10 rads. A 100 rads, les modifications du tracé sont visibles de la 1ère à la 4ème heure après irradiation, avec un maximum vers 4 heures. Le calcul du spectre de densité de puissance montre que la quantité d'énergie transportée par le signal dans la bande de fréquence 10 à 15 cycles par seconde est environ 3 fois plus grande que chez les témoins. Les observations que nous venons de citer portaient sur l'activité spontanée de l'hippocampe. Celles de TSUYA et al. (1964) -231-, (1966) -232-, ont été faites au contraire après stimulation de la région septale. Ces auteurs ont soumis à des irradiations céphaliques (rayons γ) des lapins porteurs d'électrodes chroniques implantées dans le cortex frontal, l'hippocampe, l'amygdale, le septum et plusieurs structures mésencéphaliques. Les doses variaient de 100 à 500 R, puis 1000 R, avec un débit de dose de 37 à 96 R par minute. Dans un premier temps (231), le seuil au-delà duquel une stimulation du septum entraîne l'apparition

du sommeil paradoxal a été étudié. Ce seuil s'élève aussitôt après irradiation et ceci d'autant plus que la dose est élevée. TSUYA conclut que le système nerveux réagit nettement à des doses inférieures à 400 R, puisque les effets sur le seuil sont sensibles à 100 R. Dans un deuxième temps (232), les mesures ont porté sur la quantité de sommeil à fuseaux apparaissant spontanément après irradiation. A 200 R, le sommeil à fuseaux est plus fréquent que chez les témoins tandis qu'à 500 R, il est nettement plus rare. Ces observations valent pour le cortex comme pour l'hippocampe, qui jusqu'à ces doses réagissent de la même façon. Par contre, à 1000 R, le comportement des deux structures diffère, les fuseaux de sommeil sont toujours plus abondants dans l'hippocampe que dans le cortex. En se basant sur cette différence, les auteurs concluent à une plus grande radiosensibilité de l'hippocampe.

Avec un protocole expérimental équivalent, ONO (1965) -176-, ONO et al. (1969) -177-, ont observé une élévation passagère du seuil de stimulation septale (de 3 à 9 fois) pour des doses faibles de 20 à 50 R. L'apparition spontanée du sommeil paradoxal est nettement diminuée au-dessus de 500 R, mais n'est pas modifiée pour 200 R.

Enfin, les travaux plus récents, soumettant les tracés électroencéphalographiques à une analyse harmonique ont permis d'en préciser le contenu énergétique. C'est ainsi que MINAMISAWA et al. (1967) -154-, qui ont irradié aux rayons X des lapins porteurs d'électrodes chroniques implantées dans le cortex et l'hippocampe, à la dose de 1000 R délivrée avec un débit de dose de 100 R par minute, ont pu montrer que pendant la première heure qui suit l'irradiation, l'énergie du signal contenue dans la bande de

fréquence correspondant à l'onde thêta baisse notablement et reste inférieure à la normale jusqu'à la 23ème heure. Les auteurs concluent de leurs observations que l'activité électrique spontanée de l'hippocampe diminue après irradiation globale à la dose de 1000 R.

Utilisant des doses plus faibles (450 rads) COURT et al. (1970) -50-, au cours d'un protocole expérimental déjà décrit, ont observé qu'après irradiation globale, l'activité de l'hippocampe dorsal est complètement désynchronisée : à des ondes amples et régulières (4 à 7 cycles par seconde), se mêlent des ondes lentes de 2 à 4 cycles par seconde, visibles jusqu'à la 6ème heure. Au-delà apparaît un éveil particulier accompagné d'une baisse de l'amplitude du signal. Des anomalies sont visibles, sous forme de bouffées ou de trains d'ondes lentes, de pointes isolées ou en volées et de pointes-ondes. A 650 et 850 rads, les activités lentes qui se manifestent après irradiation sont plus précoces.

Vers la cinquième heure, l'activité de l'hippocampe apparaît "Wobulée" incapable de maintenir régulièrement pendant l'éveil le rythme de 5 à 7 cycles par seconde. La fréquence du signal glisse et s'abaisse de 6, 5, 4 et 3 cycles par seconde, pendant 4 à 10 secondes. Le tracé montre des phases successives de ce phénomène pendant plusieurs minutes. Les activités paroxystiques sont beaucoup plus abondantes, surtout au-delà de la 9ème heure. L'étude énergétique du signal montre - pour l'ensemble des doses - une nette augmentation de l'énergie totale (d'un facteur 2 à 10 suivant les doses) immédiatement après l'irradiation, suivie d'un retour à la normale en 3 à 6 heures, puis d'une diminution permanente. De plus, l'énergie glisse dans les bandes de fréquences les plus

basses, de 0 à 4 c/s et surtout de 0 à 2 c/s.

En conclusion :

Il semble donc que les observations concernant les modifications de l'activité électroencéphalographique de l'hippocampe après irradiation soient plus convergentes que celles faites pour l'électrocorticogramme :

- les auteurs notent à l'unanimité l'apparition des pointes souvent très amples, d'ondes lentes régulières ou en bouffées.

- les effets les plus nets sont observés 3 à 4 heures après l'irradiation aux doses de 400 à 500 rads.

Toutefois, l'hippocampe réagit à des doses beaucoup plus basses (10 rads) et les auteurs s'accordent à souligner que la radiosensibilité de la formation hippocampique est plus élevée que celle des autres régions étudiées.

En ce qui concerne le thêta hippocampique, nous retiendrons que GANGLOFF ne le voit pas modifié pour des irradiations céphaliques inférieures à 1000 R, alors que COURT décrit une perturbation de ce rythme pour des irradiations globales, qui débute à 450 rads et s'affirme à 650 et 850 rads.

II - MODIFICATIONS DE L'ACTIVITE UNITAIRE

Du fait de leur rareté, il nous a paru nécessaire de rapporter l'ensemble des observations portant sur l'activité unitaire après irradiation, y compris celles faites dans d'autres régions que l'hippocampe.

Les premiers travaux sont ceux de SCHLAG et al. (1960) -213- qui ont étudié, chez le chat immobilisé au Flaxédil, l'activité spontanée des neurones du cortex après irradiation. Le faisceau de rayons X passe par une fenêtre ronde localisée au dessus de la préparation et les doses délivrées vont de 144 à 178 R (débit de dose de 34,2 R par minute). Aucune modification de l'activité spontanée n'a été observée. Quelquefois, une légère augmentation des décharges apparaît deux minutes après irradiation, suivie d'un ralentissement par rapport aux valeurs de contrôle. Cet effet n'est ni net ni constant. L'activité cellulaire de la formation réticulée mésencéphalique après exposition totale de l'encéphale n'est pas modifiée pour des doses inférieures à 168 R. Toutefois, à 673 R, une dépression modérée apparaît en quelques minutes. Les auteurs ont accordé peu d'importance à ce résultat et conclu sur un nombre d'observations très réduit, que l'irradiation locale ne modifiait que très peu ou pas du tout l'activité spontanée des neurones.

A l'inverse, les nombreux travaux de l'équipe américaine de COOPER semblent avoir démontré les effets nets des rayonnements ionisants sur les neurones du bulbe olfactif. COOPER et KIMELDORF (1966) -46-, -47-, et (1967) -48-, COOPER (1971) -45-, ont étudié chez le rat, le lapin, le chat, le chien, l'activité des neurones du bulbe olfactif, enregistrée in situ grâce à des microélectrodes de métal. Des recherches antérieures avaient montré qu'une brève exposition aux rayons X pouvait provoquer une réaction d'éveil chez l'animal endormi (HUNT et KIMELDORF (1962) -121-, (1963) -122-) et que cette réaction était encore plus nette si les rayons X, réduits à un étroit faisceau, atteignaient

de préférence les bulbes olfactifs (GARCIA et al. (1964) -84-). Ces observations ont incité COOPER et KIMELDORF à irradier, chez le rat, les bulbes olfactifs à faible dose (0,8 à 5 R, débit de dose de 100 R par minute). Ils ont ainsi mis en évidence que 15 % des neurones répondent par une augmentation de la fréquence spontanée des décharges. Chez le lapin, le chat et le chien, les résultats obtenus à des doses plus faibles (1 R, débit de dose 1 R par seconde) vont dans le même sens :

- chez le lapin, 15 % des neurones répondent par une accélération qui survient 200 millisecondes après la fin de l'irradiation.

- chez le chien, la proportion est de 24 %. Les exemples de dépression de l'activité sont très rares.

- les réponses sont abolies après perfusion de la cavité nasale de gaz inertes ou quand la concentration d'oxygène est abaissée à zéro.

Les auteurs concluent que l'action stimulante des radiations s'exerce sur les récepteurs olfactifs eux-mêmes.

Les seuls travaux portant sur l'activité unitaire des neurones hippocampiques après irradiation sont, à notre connaissance, ceux de POPOVA et SHLYAFER (1968) -195-, qui ont étudié chez le lapin immobilisé au Flaxédil, les réponses des cellules pyramidales de l'hippocampe à diverses stimulations (auditive, olfactive, tactile).

Une heure après le début de l'expérience, l'animal est irradié globalement aux rayons X à la dose de 700 R (débit de dose 17 R par minute) et soumis à de nouvelles séries de stimulations.

- le nombre de cellules qui répondent aux stimuli est diminué après irradiation.

- l'effet est plus ou moins prononcé selon le type de stimulation.

- quand une cellule irradiée répond, par une accélération ou un ralentissement de la fréquence d'émission des potentiels d'action, la réaction dure plus longtemps que chez les témoins.

L'excitabilité des cellules de l'hippocampe est donc réduite après l'irradiation qui pourrait exercer, selon les auteurs, une action "directe" sur l'hippocampe et une action "indirecte", par l'intermédiaire de la formation réticulée et des voies septo-hippocampiques.

En conclusions :

Les travaux consacrés à l'étude de l'effet des rayonnements ionisants sur les neurones ont donc abouti aux observations les plus contradictoires puisqu'il est fait état tantôt d'excitation, tantôt de baisse de l'excitabilité, tantôt d'absence complète d'effet.

Ces résultats - dont la divergence est peut-être due à la diversité des doses délivrées et des régions explorées - montrent bien que les connaissances dans ce domaine sont mal assurées et très parcellaires et nous ont encouragés à entreprendre le présent travail, dans le sens déjà défini au cours de l'introduction.

CHAPITRE VI

RESULTATS OBTENUS CHEZ LES ANIMAUX IRRADIES

La première partie de ce chapitre est consacrée aux résultats obtenus dans les champs CA_1 et CA_4 après irradiation à la dose moyenne absorbée de 450 rads. Des modifications nettes étant apparues, il nous a semblé intéressant de savoir si elles existaient déjà pour une dose plus faible. Dans la seconde partie de ce chapitre sont exposés, plus brièvement, les résultats obtenus pour les deux champs cellulaires après irradiation à 250 rads. Les observations concernant les deux doses sont ensuite comparées. Au total 326 cellules ont été observées : 221 à la dose de 450 rads et 105 à la dose de 250 rads.

I - ACQUISITION DES DONNEES CHEZ L'ANIMAL IRRADIE

A - DOSIMETRIE

Désireux d'étudier les effets de doses modérées, nous avons cherché à irradier les animaux à des doses nettement

subléthales. Si on se réfère aux résultats publiés, plusieurs valeurs ont été proposées pour la D.L. 50 du lapin (la D.L. 50 ou dose léthale 50 et la dose nécessaire pour tuer la moitié d'une population en 30 jours). Elles sont résumées sur le tableau suivant (les mesures sont le plus souvent effectuées dans l'air, au plan médian).

AUTEURS	RADIATION-DEBIT	DL 50
HAGEN et SACHER (1946) -111-	X (200 KVP) 12.16 R/mn	800 R
HAGEN et ZIRKLE (1950) -112-	X (200 KVP) 15 R/mn	825 R
PRYOR et al. (1967) -196-	^{60}CO 100 R/mn	973 R < 1018R < 1054R

En général, la valeur retenue pour la D.L. 50 du lapin après irradiation globale est de 800 rads. Nous avons choisi la dose de 450 rads, qui permet une bonne survie pendant l'expérimentation aiguë et pour laquelle des effets manifestes sur le système nerveux central ont déjà été constatés (voir introduction et rappel des observations antérieures). La dose de 250 rads a été utilisée dans un second temps pour mettre en évidence un possible effet de dose.

La source de Cobalt 60, de 2000 Curie, avait un débit de 25 R/mn, au moment où ont été faites les irradiations. L'animal est mis dans une cage en altuglass qui limite ses mouvements. L'ensemble est placé sous un dispositif permettant de faire tourner le sujet irradié

de 180° ; quatre rotations sont effectuées successivement pour assurer une irradiation globale très homogène.

La dosimétrie a été réalisée à l'aide d'un fantôme hétérogène de lapin, au sein duquel ont été placés les dosimètres. La dose absorbée a été calculée à partir de 2 méthodes : chambre d'ionisation et dosimétrie chimique au sulfate ferreux. La moyenne des mesures a donné un débit de dose de 14 rads/mn, soit dans le plan médian, une dose totale absorbée de 450 rads (pour une irradiation qui dure 32 minutes 8 secondes) et 250 rads (pour une irradiation qui dure 16 minutes 24 secondes).

B - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Aussitôt après l'irradiation, dont la fin donne l'heure H, la préparation de l'animal commence.

Les premiers enregistrements de l'activité cellulaire peuvent être faits de 1 h 15 à 1 h 30 minutes après (soit H + 1,5). Toutefois, nous ne présentons que les observations faites à partir de H + 2, afin de constituer un lot assez fourni de résultats qui ait une signification statistique. Les observations se prolongent jusqu'à H + 12, dans les conditions techniques décrites au chapitre III. L'E.E.G. et l'E.C.G. sont enregistrés en continu, on évite toute stimulation extérieure (bruit, lumière, contact avec l'animal) qui puisse perturber l'évolution spontanée de la vigilance.

II - CLASSIFICATION DES RESULTATS

En suivant la démarche déjà adoptée pour le classement des observations faites chez les témoins, nous avons regroupé les résultats en fonction de l'allure du tracé électroencéphalographique. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la fin de l'irradiation, le tracé évolue et nous avons été conduits à distinguer 6 états différents.

A 450 rads :

- De H + 2 à H + 4, on observe sur l'ensemble des dérivations une activité qui évoque celle du sommeil. Il s'agit d'un tracé déjà pathologique où dominent les ondes lentes (1 à 3 C/s), amples (150 à 200 µv) et irrégulières mêlées à des fuseaux amples et de longues durées (2 à 4 s). Ces fuseaux apparaissent sur les dérivations corticales et hippocampiques. Cet état sera appelé SP_{a1} ("sommeil pathologique" numéro 1). Deux exemples en sont donnés (figures 21 et 22 (page 158). Dès H + 3 apparaît un tracé moins ample avec des activités rapides formant des fuseaux, et des ondes lentes (1 à 3 C/s) regroupées parfois en volées. Le tracé peut apparaître synchronisé (4 à 7 C/s) pendant de brefs passages de quelques secondes. Cet état sera appelé SP_{a2} ("sommeil pathologique" numéro 2). Deux exemples en sont donnés (figures 23 et 24 (page 159). L'état SP_{a2} se manifeste épisodiquement jusqu'à la fin de l'expérience soit H + 12.

- De H + 4 à H + 6, le tracé prend une allure qui rappelle celle de l'éveil. L'électrocorticogramme est peu ample et rapide (10 à 12 C/s) et le tracé hippocampique peut apparaître nettement synchronisé (aux environs de 5 C/s) pendant 2 à 5 secondes, donnant l'image normale du rythme thêta. Puis on observe une désynchronisation du

rythme et un ralentissement, décrits sous le nom de "wobulation". La wobulation du rythme thêta a une période d'environ 10 secondes ; sa présence nous a conduit à distinguer un état appelé $\underline{EP}_{a1}$ ("éveil pathologique" numéro un). Deux exemples en sont donnés figures 25 et 26 (page 160). La synchronisation du rythme hippocampique peut parfois manifester une irritation de la structure, des pointes-ondes apparaissant rythmiquement (5C/s) et pouvant diffuser sur les dérivations corticales (voir figure 27, page 161). Aux environs de H + 5, apparaît un état très pathologique dont la description est complexe et qui sera appelé $\underline{AP}_{a1}$ (pour traduire à la fois l'aspect pathologique et atypique du tracé). L'électrocorticogramme montre des activités rapides (12 C/s) qui forment des ébauches de fuseaux peu amples, et plus rarement des ondes très lentes (2 C/s) et amples, surtout marquées sur le cortex visuel. L'hippocampe présente à la fois un tracé désynchronisé où peuvent apparaître des fuseaux (12 C/s) longs mais peu amples et de brefs passages de rythme thêta (4 C/s) qui wobule rapidement. Deux exemples sont donnés figures 28 et 29 (page 162).

- <u>de H + 6 à H + 8,</u> l'état AP_{a1} domine alternant avec des périodes d'éveil de type EP_{a1} et de rares passages de SP_{a2}.

- <u>de H + 8 à H + 10,</u> l'état EP_{a1} se raréfie, et on observe souvent une chute du voltage sur l'ensemble des dérivations, justifiant la distinction d'un nouvel état proche de EP_{a1}, mais où le tracé est moins ample : $\underline{EP}_{a2}$ ("éveil pathologique" numéro 2). L'activité hippocampique peut apparaître synchronisée mais plus lente (3 C/s) avec des composantes rapides se surimposant au rythme de base. Deux exemples sont donnés figures 30 et 31 (page 163).

- de H + 10 à H + 12, le tracé SP_{a2} domine, alternant avec EP_{a2} et de brèves phases d'un tracé proche du type AP_{a1}, mais dont l'amplitude est le plus souvent réduite et qui sera appelée AP_{a2} (voir figure 32, page 164). L'indice 2 qui suit les abréviations SP_a, EP_a doit rappeler au lecteur que ces états sont plus éloignés de la fin de l'irradiation que ceux qui portent l'indice 1. (Toutefois, l'apparition d'un état au-delà d'une heure donnée comporte des exceptions puisque les états EP_{a2} et AP_{a2} peuvent dans certains cas se manifester dès H+6. Il faut noter que des crises épileptiformes ont pu être observées à partir de H + 8, mais qu'elles ont été assez rares (12 % des expériences) et toujours de courtes durées. Deux exemples de tracés types, correspondant à ces crises sont donnés aux figures 33 et 34 (page 165).

Les données relatives à l'activité unitaire des cellules pyramidales sont donc réparties dans 6 groupes différents, de SP_{a1} à AP_{a2} (ce classement vaut aussi pour les observations faites après irradiation à 250 rads, mais les caractéristiques électroencéphalographiques de chaque état seront présentées en introduction des résultats obtenus à cette dose).

D'un état à l'autre, les modes de fonctionnement qui apparaissent ne sont pas identiques dans leur nature et dans leur effectif (ces modes de fonctionnement ont été décrits, rappelons-le, au paragraphe V.B du chapitre III, page 55). Notons dès à présent que parmi les séquences enregistrées après irradiation, certaines ont été plus difficiles à classer, en particulier dans les modes A et E et certaines ont nécessité la création d'un mode intermédiaire, proche du mode B et appelé mode B' (exemple figure 36, page 166). Sur le graphique représentant la D.E. une ébauche de modulation traduit

la présence de bouffées d'impulsions survenant avec une certaine régularité, mais de nombreux intervalles longs apparaissent aussi, donnant un mode de fonctionnement composite sur lequel nous reviendrons. Les résultats fournis par l'analyse statistique sont présentés dans des tableaux récapitulatifs permettant la comparaison avec les résultats témoins. Quand l'effectif d'un mode de fonctionnement est trop faible (< 5 %) il ne figure pas au tableau, les valeurs moyennes des paramètres statistiques n'étant plus dans ce cas significatives.

Rappelons que le pourcentage des cellules de type C_s est calculé par rapport au nombre de cellules analysées et celui des cellules de type C_i par rapport à l'ensemble des cellules observées (c'est à dire à la fois des cellules analysées et de celles dont on a noté la présence, bien que leur activité spontanée soit trop peu fournie pour être analysée statistiquement).

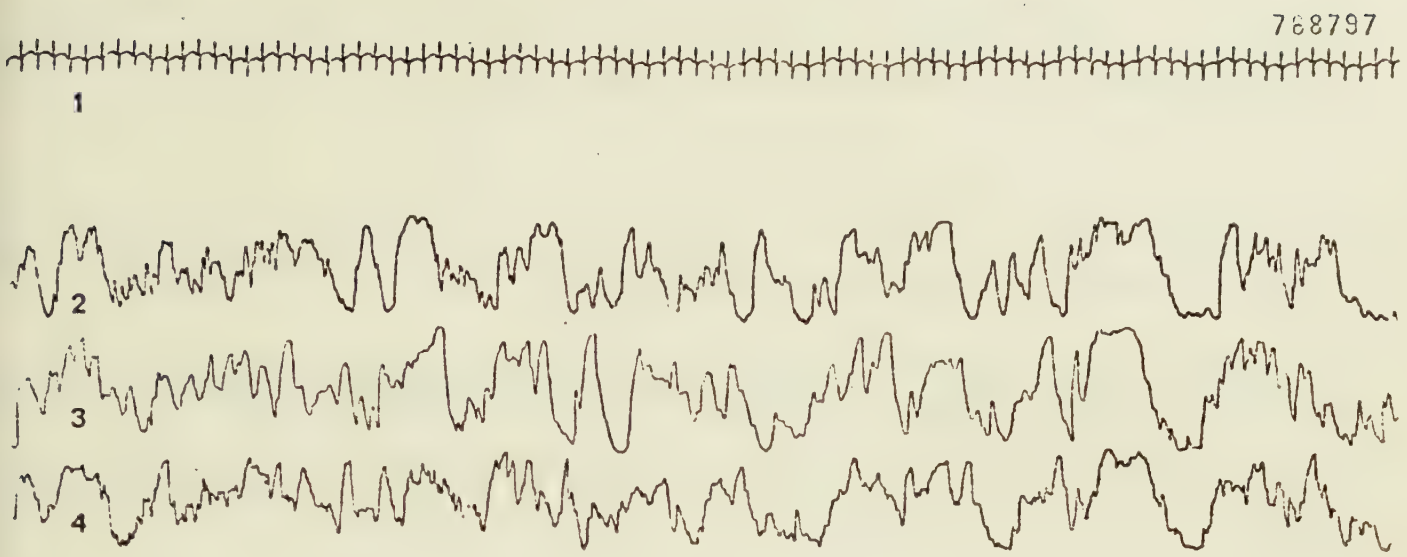


Figure 21. Tracé de type SP_{a1} 2 h 50 après irradiation

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire somesthésique G.
4. Aire visuelle G.

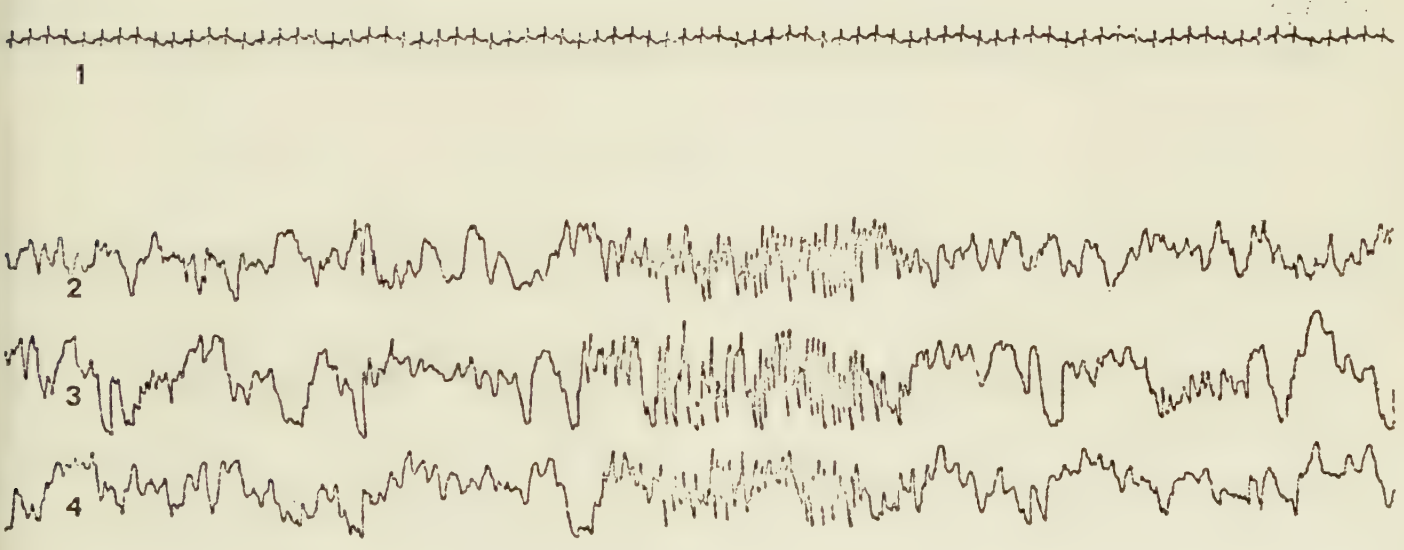


Figure 22. Tracé de type SP_{a1} 3 h 15 après irradiation

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire somesthésique G.
4. Aire visuelle G.

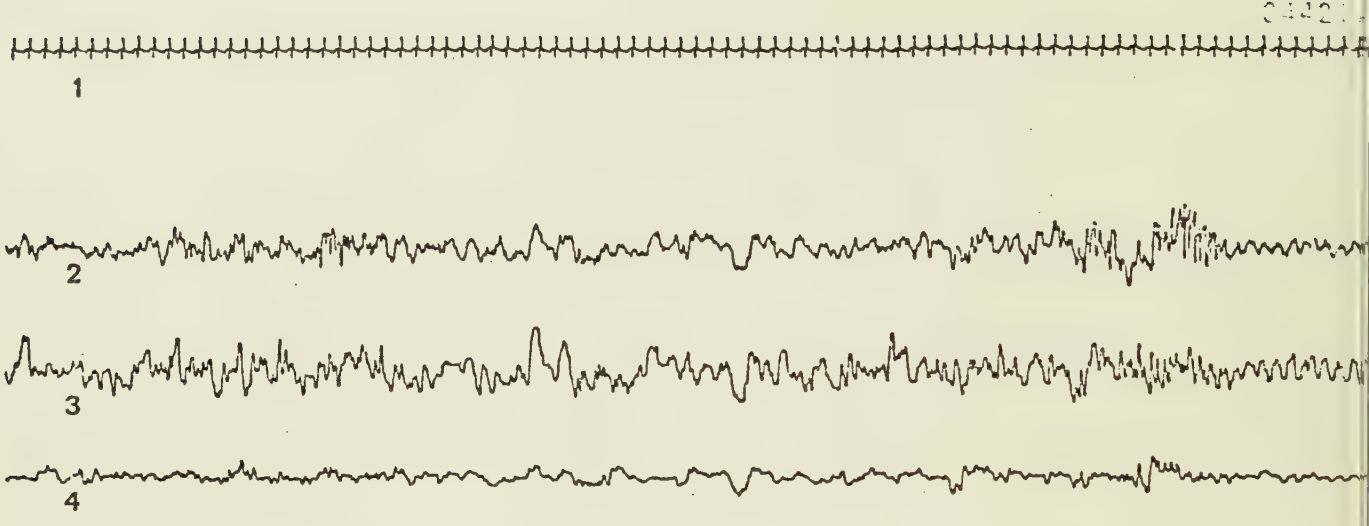


Figure 23. Tracé de type SP_{a2} 9 h après irradiation

1. E.C.G.
2. Aire visuelle G.
3. Hippocampe dorsal D.
4. Aire somesthésique G.

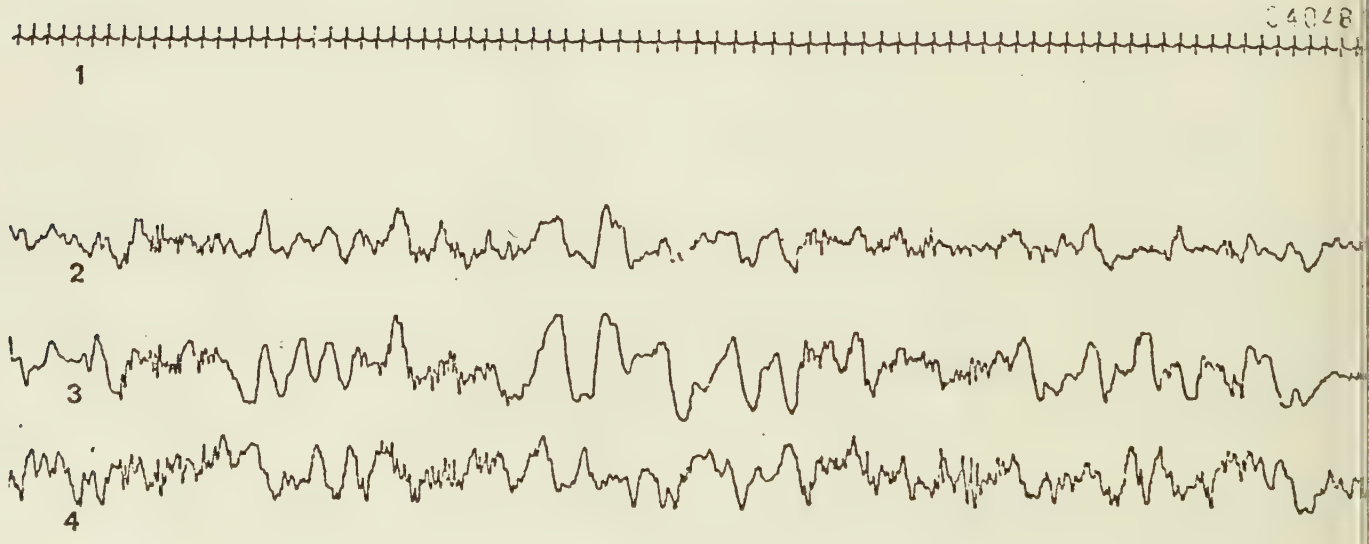


Figure 24. Tracé de type SP_{a2}, 8 h 45 après irradiation

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique
3. Hippocampe dorsal D.
4. Aire visuelle G.

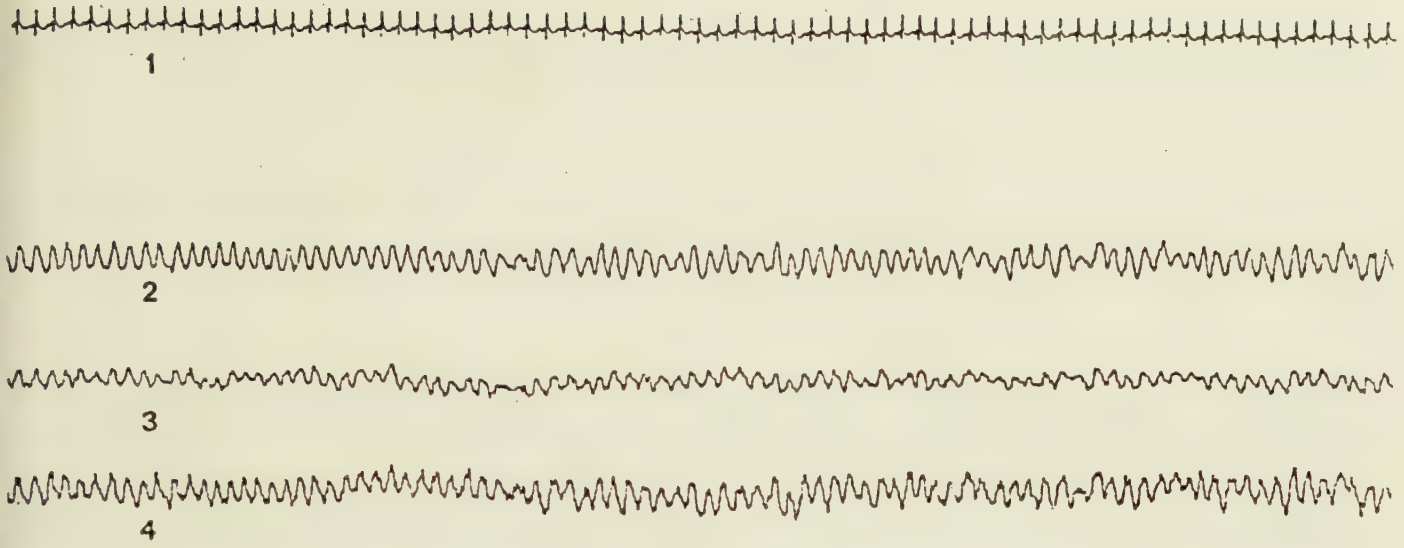


Figure 25. Tracé de type EP_{a1}, 4 h 30 après irradiation

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal G.
3. Aire visuelle G.
4. Hippocampe dorsal Droit

013497

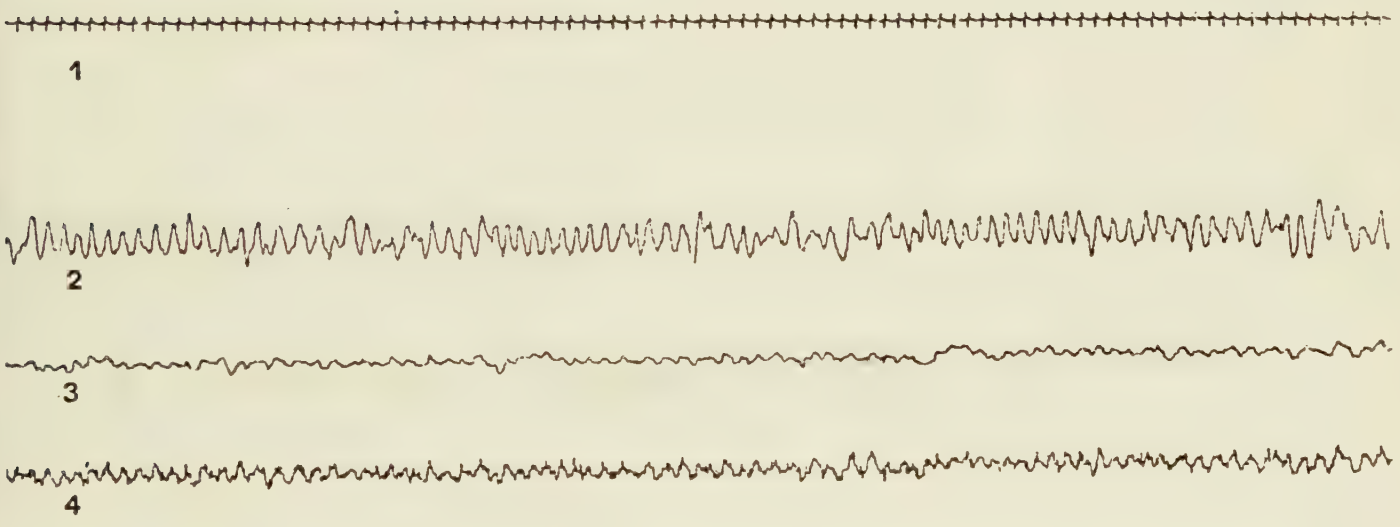


Figure 26. Tracé de type EP_{a1}, 5 h 15 après irradiation

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire somesthésique G.
4. Aire visuelle G.

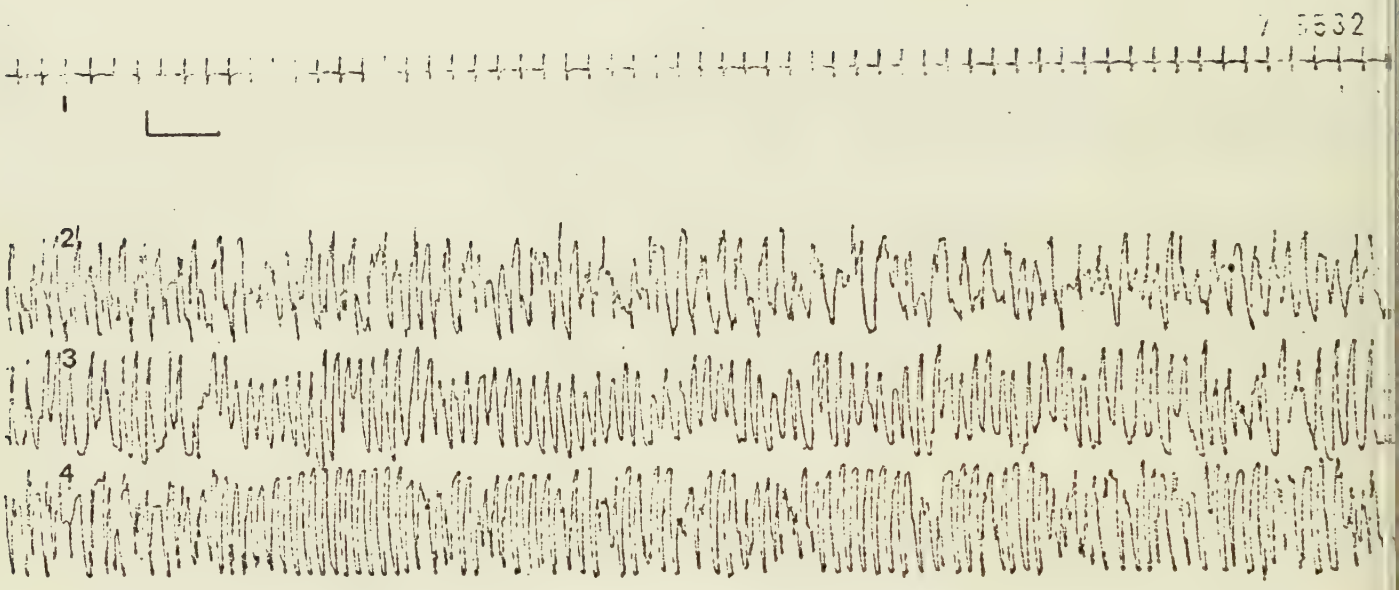


Fig. 27. Tracé montrant l'irritation de l'hippocampe qui se manifeste par des pointes-ondes apparaissant rythmiquement, 5 h 30 après irradiation.

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire visuelle G.
4. Aire somesthésique G.

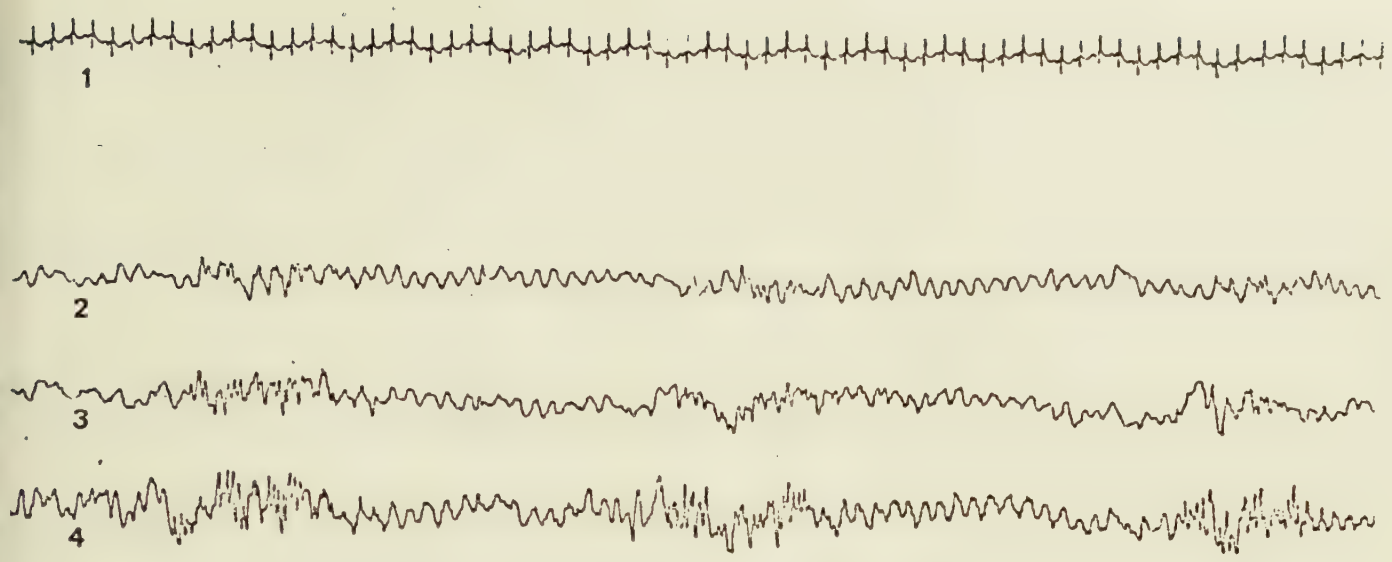


Figure 28. Tracé de type AP_{a1}, 5 h 20 après irradiation.

1. E.C.G.
2. Aire visuelle G.
3. Aire somesthésique G.
4. Hippocampe dorsal D.

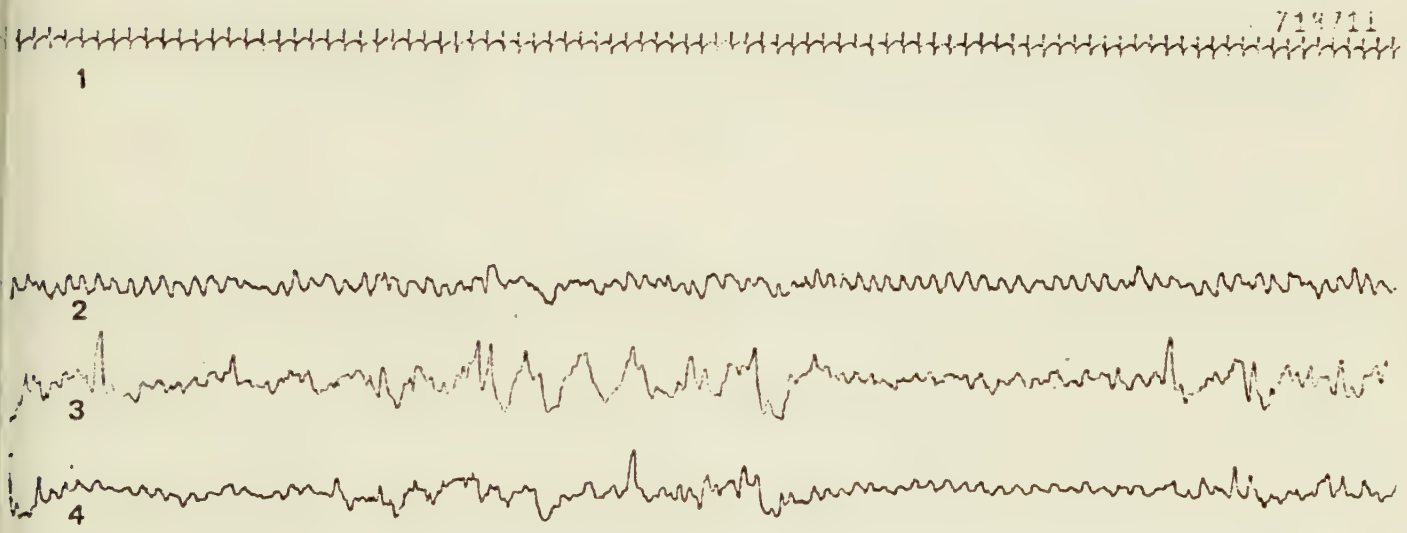


Figure 29. Tracé de type AP_{a1}, 8 h 45 après irradiation

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire somesthésique G.
4. Aire visuelle G.

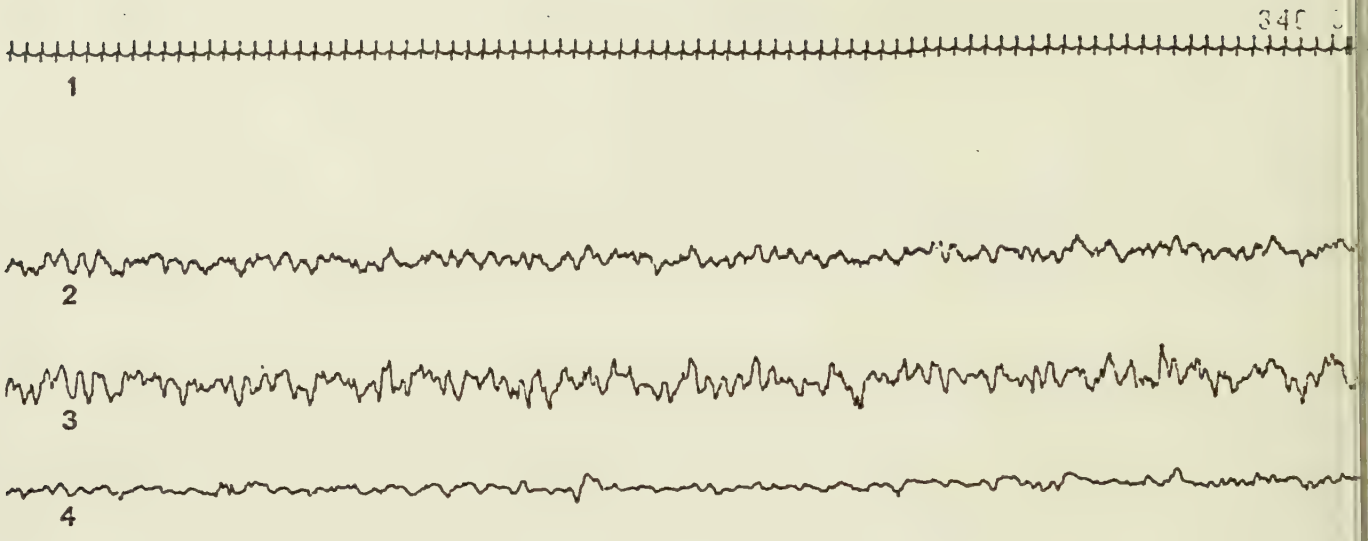


Figure 30. Tracé de type EP_{a2}, 7 h après irradiation.

1. E.C.G.
2. Aire visuelle G.
3. Hippocampe dorsal D.
4. Aire somesthésique G.

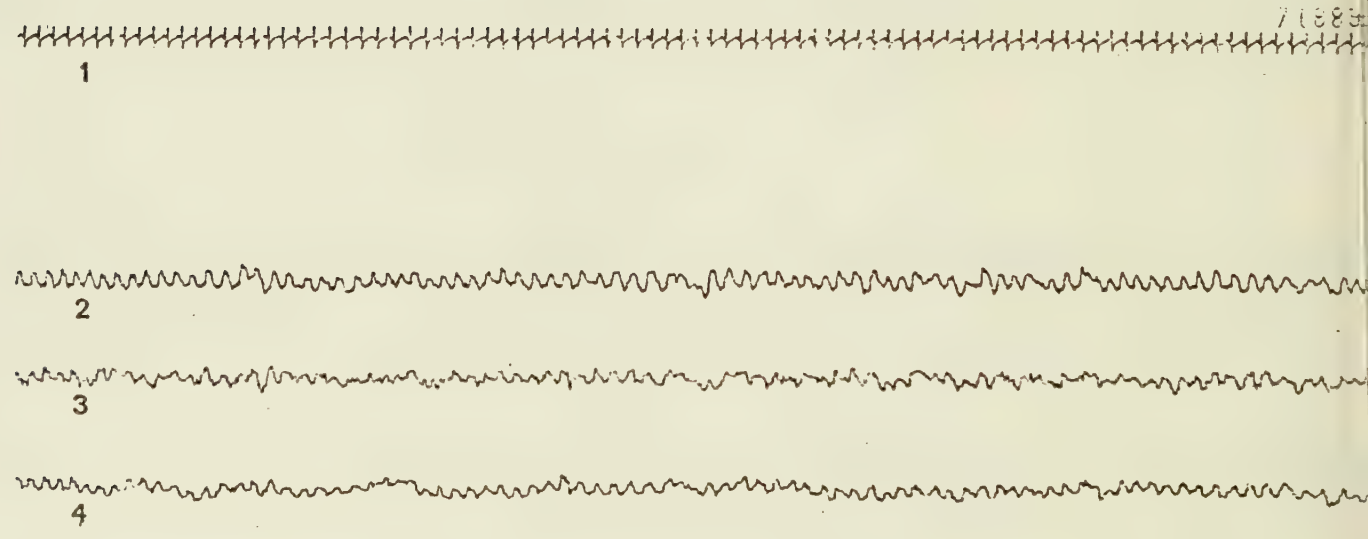


Figure 31. Tracé de type EP_{a2}, 11 h après irradiation.

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire somesthésique G.
4. Aire visuelle G.

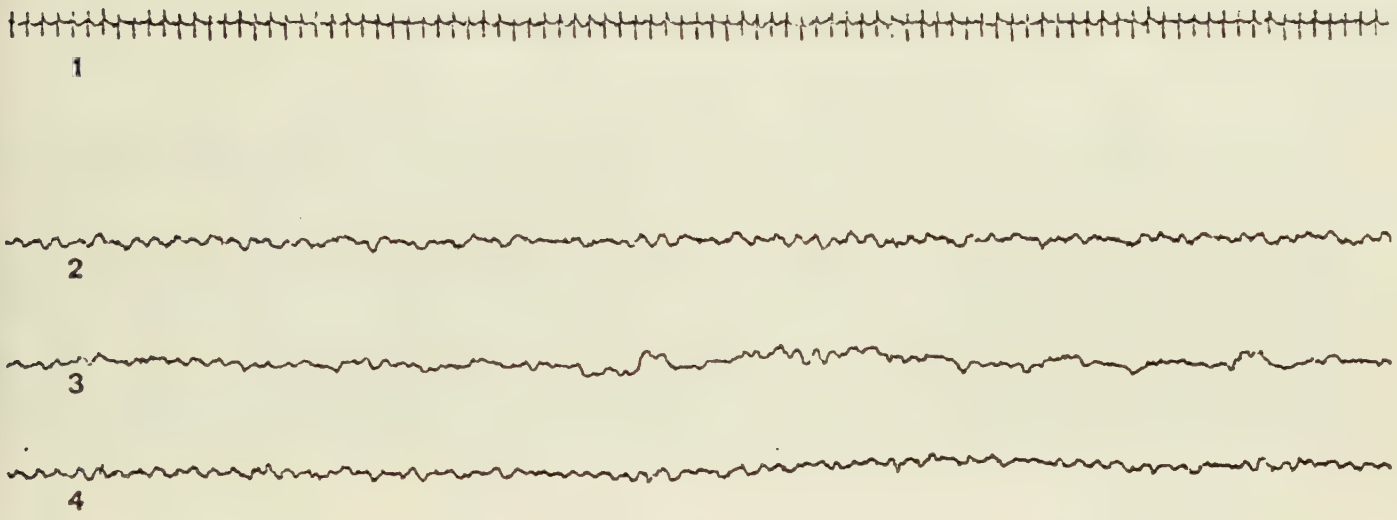


Figure 32. Tracé de type AP_{a2}, 6 h. 30 après irradiation

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire somesthésique G.
4. Aire visuelle G.

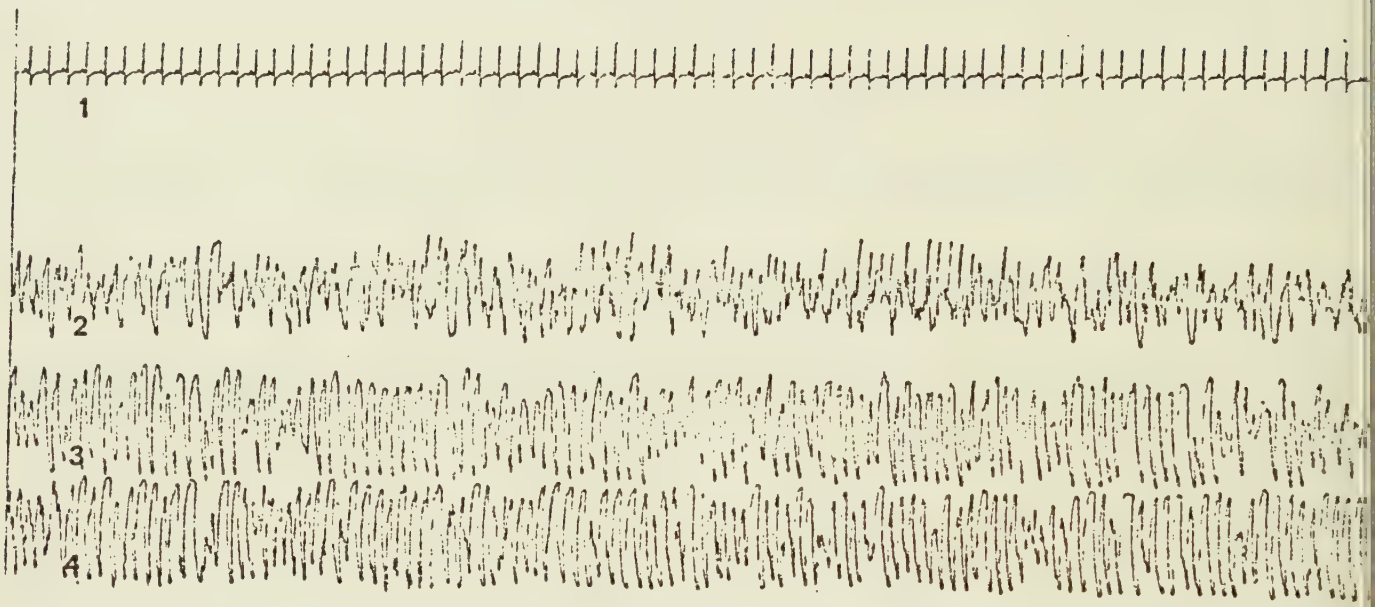
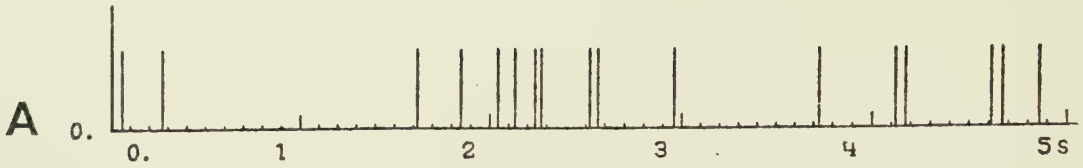


Figure 33. Activité paroxystique, avec pointes-ondes amples et constantes au niveau de l'hippocampe et décharges de pointes irritatives sur la dérivation corticale 9 h 30 après irradiation.

1. E.C.G.
2. Aire visuelle G.
3. Hippocampe dorsal D.
4. Hippocampe dorsal G.

Figure 34. Activité paroxystique, avec pointes complexes et pointes-ondes très amples au niveau de l'hippocampe, et qui se propagent sur le cortex visuel, épargnant l'aire somesthésique où apparaissent des ondes lentes pathologiques.

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique G.
3. Hippocampe dorsal D.
4. Aire visuelle G.



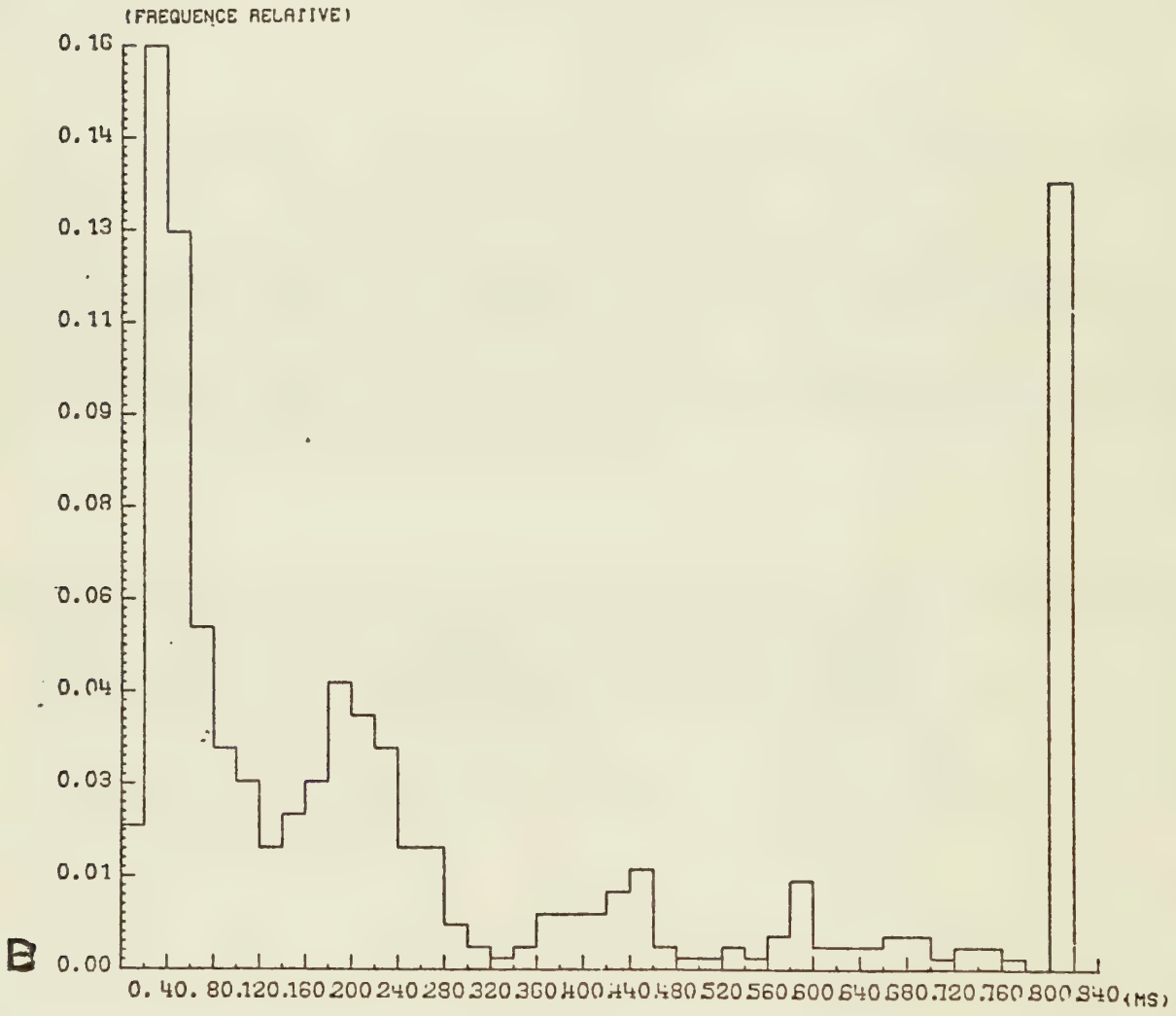
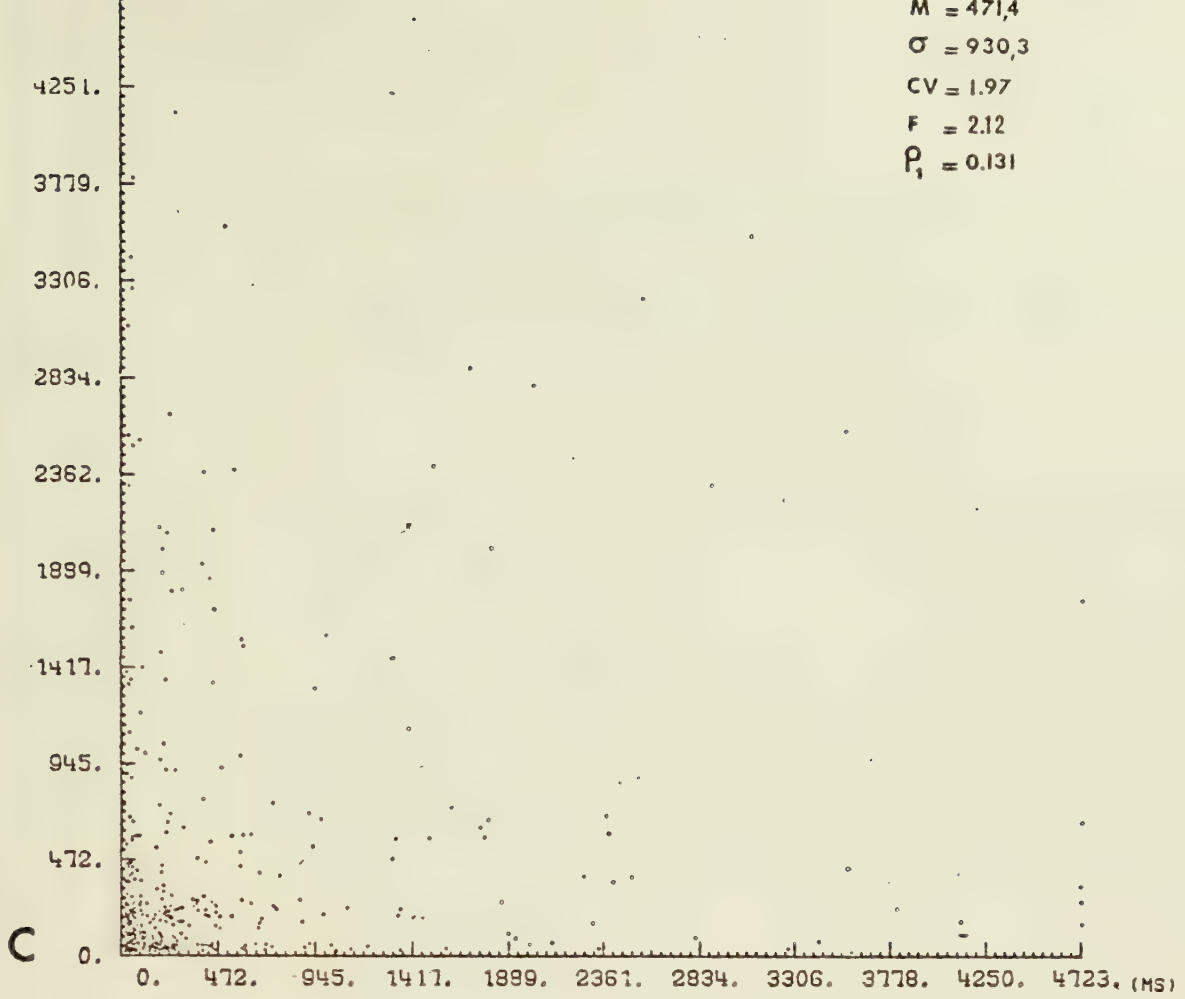


Figure 35

Caractéristiques statistiques du mode de fonctionnement de type B'
(pour les légendes et unités voir figure 12).

L'histogramme de répartition des intervalles (B) fait apparaître que les intervalles longs (> 800 ms) sont nombreux. Ils surviennent avec irrégularité, au milieu des bouffées d'impulsions (dont la présence est attestée par la bimodalité de l'H.I.C. - C -)

Le graphique D, représentant la D.E., montre des oscillations mais elles sont peu marquées et s'amortissent vite.



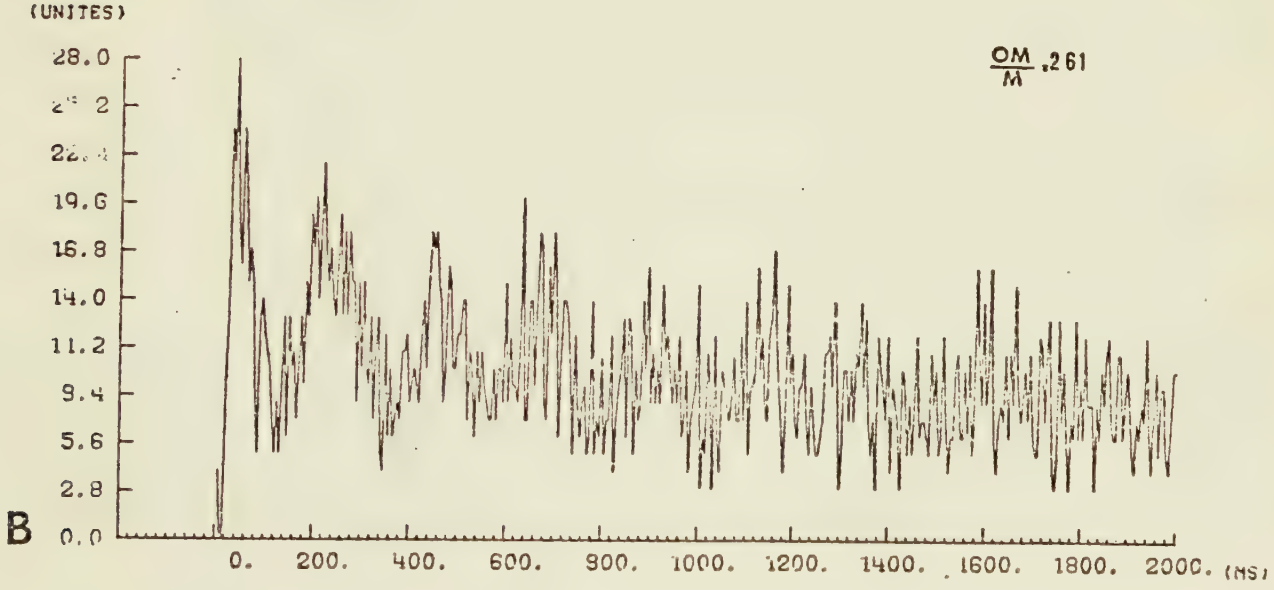


figure 35 (suite)

III - RESULTATS OBTENUS APRES IRRADIATION A 450 RADS

A - ACTIVITE SPONTANEE DES CELLULES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_1

1) Résultats généraux

* Résultats correspondant aux tracés de type SP_{a1}....
(voir tableau VI.A)

On est frappé ici par le bouleversement complet du fonctionnement des cellules pyramidales, bouleversement qui atteint aussi bien les caractéristiques statistiques générales que la répartition des cellules entre les différents modes de fonctionnement précédemment décrits.

On relève ainsi :

a) une diminution très importante de la fréquence $\overline{F}$ (nombre de potentiels d'action apparus par seconde).

b) une activité émissive plus irrégulière (augmentation des $\overline{CV}$ et des effectifs des C_{V_E})

c) un plus grand nombre de cellules C_s (52 %) et C_i (32 %), les valeurs témoins étant respectivement 12 % et 4 %.

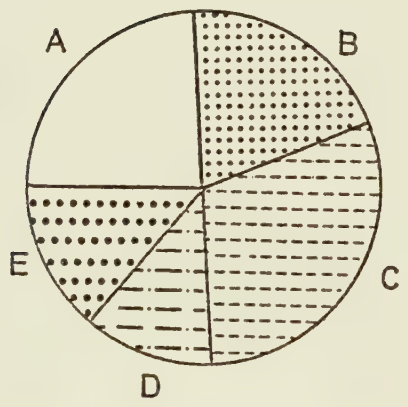
d) la disparition du mode C (courtes bouffées irrégulières) et la prédominance marquée du mode A (absence d'organisation temporelle entre potentiels d'action), tandis que l'effectif du mode B (bouffées régulières) baisse de moitié et que celui du mode B' atteint 17 %.

Mode	% des séquences analysées	N	$\frac{\overline{OM}}{\overline{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	58,5	24	1,76	245	728	2,11	4,0	16,6	81
B	9,7	4	2,43	117	171	1,30	8,5	25,5	76
B'	17	7	2,10	162	496,5	1,98	6,1	0	80
D	9,7	2	3,58	190	313,5	1,58	5,3	0	50
Ensemble des observations	100	37	2,27	251	652	1,95	3,9	12,1	72

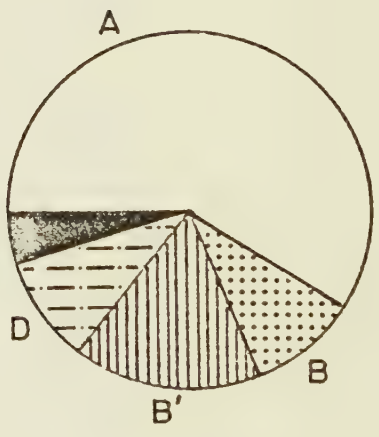
TABLEAU VI-A

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type SP_{a1}

SOMMEIL (résultats témoins)



ETAT SP_{a1}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs entre le sommeil avant irradiation et l'état SP_{a1}.

* Résultats correspondant aux tracés de type SP_{a2}..
(voir tableau VI-B)

On relève :

a) une diminution encore nette de $\overline{F}$, moins marquée toutefois que pour SP_{a1}

b) une forte augmentation des $\overline{CV}$ et des effectifs des C_{VE}

c) une proportion toujours élevée des cellules de type C_s (43 %) et C_i (22 %).

d) le retour du mode C, la disparition du mode D (potentiels d'action isolés ou en bouffées, suivis de post-potentiels dépolarisants), la place prépondérante toujours occupée par le mode A.

* Remarque

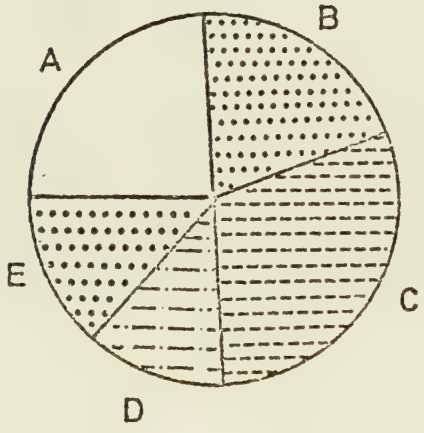
Si les valeurs des CV sont plus élevées après irradiation elles sont aussi moins bien regroupées. En considérant comme une variable quelconque le CV de chaque séquence des états SP_{a1} et SP_{a2}, on a estimé la dispersion des valeurs de cette variable. Le coefficient de variation de cet échantillon est 1.49 tandis qu'il n'est que de 0.81 pour l'ensemble des séquences de sommeil avant irradiation.

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	48,1	26	1,90	205	371	1,77	4,87	19,3	80
B	9,2	5	2,70	288	727	1,59	3,47	20	70
B'	7,4	4	2,06	290	1402	4,27	3,44	0	72
C	26	14	4,01	194	423	1,91	5,14	35	80
E	9,2	5	2,75	186	699	2,62	5,37	20	91
Ensemble des observations	100	54	2,60	215	524,5	2,05	4,65	22,2	77

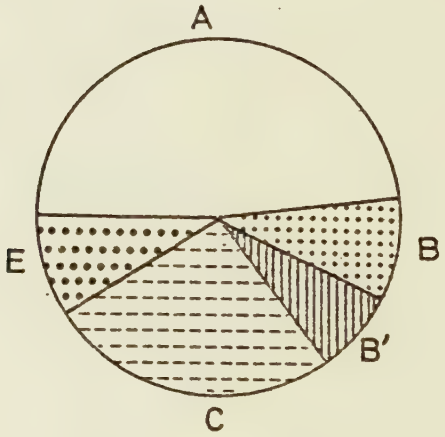
TABLEAU VI-B

Pyramidales CA_1 : résultats correspondant aux tracés de type SP_{a2}

SOMMEIL (résultats témoins)



ETAT SP_{a2}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre le sommeil avant irradiation et l'état SP_{a2}.

* Résultats correspondant aux tracés de type EP_{a1}.

(voir tableau VI-C)

L'activité spontanée des cellules pyramidales apparaît très perturbée et ces perturbations sont de même nature que celles qui ont été constatées pour les états de sommeil pathologique. Pour l'essentiel, on relève :

a) une diminution nette de $\bar{F}$ (3,9 C/s contre 7,6 C/s pour l'éveil témoin).

b) une irrégularité accrue de l'activité émissive quel que soit le mode de fonctionnement (les effectifs des C_{VE} trouvent là leurs valeurs maximales).

c) un plus grand nombre de cellules C_s (37,5 %) et C_i (22,5 %), les valeurs témoins étant respectivement 14 % et 5 % .

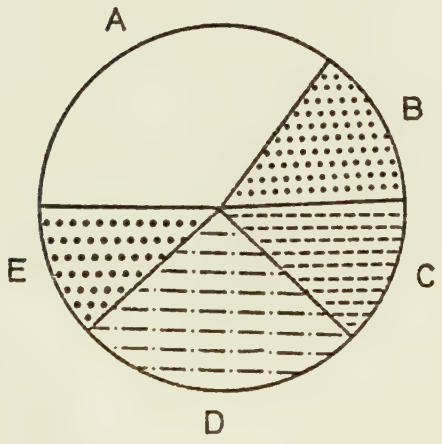
d) un effectif important du mode C qui arrive à égalité avec celui du mode A et une baisse nette de l'effectif du mode B.

Mode	% des séquences	N	$\frac{\overline{OM}}{M}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	26	26	2,09	254	538	1,86	3,9	27	95
B	6,5	5	2,55	293	705	1,78	3,4	33	70
C	26	22	11,55	282	902	2,55	3,5	70	84
D	18,4	15	1,46	183	435	1,46	5,4	23	62
E	18,4	15	2,75	270	890	2,75	3,7	47	100
Ensemble des observations	100	79	5,79	253	701	2,14	3,9	37	80

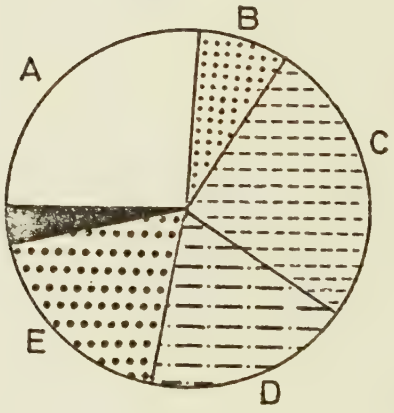
TABLEAU VI-C

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type EP_{a1}

EVEIL (résultats témoins)



ETAT EP_{a1}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état EP_{a1}.

* Résultats correspondant aux tracés de type EP_{a2}.
(voir tableau VI-D)

Bien qu'on s'éloigne de la fin de l'irradiation, les caractéristiques statistiques de l'activité unitaire ne permettent en aucun cas de parler de retour à la normale. En effet, on relève encore :

a) une valeur de $\overline{F}$ inférieure à celle des données de référence.

b) une activité émissive très irrégulière

c) des proportions élevées de cellules C_s (55 %) et C_i (40 %) (comparés aux autres états, ces pourcentages sont les plus forts qu'on ait obtenus).

d) une prédominance du mode A, un effectif fourni du mode B', alors que le mode D n'a pas été observé.

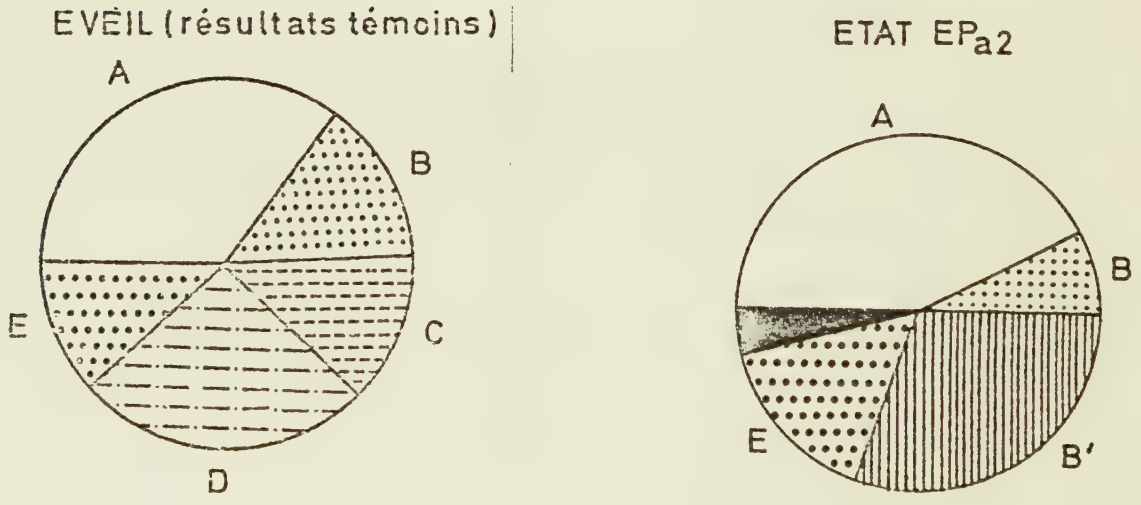
* Remarque

La remarque formulée page 169 vaut aussi pour les valeurs des CV des états EP_{a1} et EP_{a2}, plus élevées et plus dispersées (1,39) que celles de l'éveil avant irradiation (0,72).

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C VE %	H.I. unimodaux %
A	42,2	11	1,73	179	463	1,91	5,5	30	95
B	7,7	2	2,70	89	178	1,81	11,2	0	66
B'	30,7	8	2,05	239	774	2,60	4,2	0	69
E	15,4	4	3,08	176	433	2,18	5,6	50	100
Ensemble des observations	100	25	2,33	195	526	2,13	5,1	19,2	81

TABLEAU VI-D

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type EP_{a2} .



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état EP_{a2}.

✱ Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a1}..

(voir tableau VI-E)

L'état AP_{a1} se distingue des états SP_{a1} et EP_{a2} par une activité émissive plus fournie et plus régulière. Les caractéristiques statistiques de premier ordre se rapprochent de la normale, mais la répartition des cellules entre les divers modes de fonctionnement est très différente. On note :

a) une valeur de $\bar{F}$ (7,2 C/s) très proche de celle de l'éveil témoin (7,6 C/s)

b) un CV inférieur à celui de l'éveil témoin.

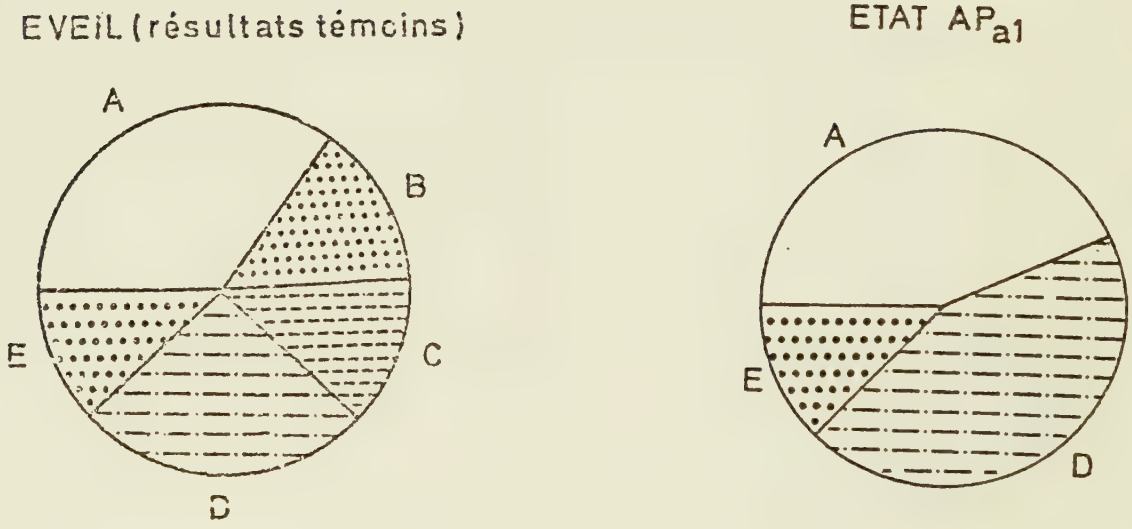
c) des proportions de cellules C_s (20 %) et C_i (9 %) encore supérieures à la normale, mais beaucoup plus faibles que celles des états précédemment décrits.

d) un effectif important pour les modes A et D, tandis que disparaissent les modes B et C.

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	$C_{\%}^{VE}$	H.I. unimodaux %
A	43	9	1,91	160	213	1,23	6,2	22	94
D	43	9	3,06	103	84	0,85	9,6	0	65
E	14	2	3,28	182	227	1,27	5,4	33	97
Ensemble des observations	100	20	2,60	139	159	1,07	7,2	14,3	81

TABLEAU VI-E

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a1}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a1}.

* Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a2}..
(voir tableau VI-F)

Pour l'essentiel, on relève :

a) une valeur de $\overline{F}$ (3 C/s) très inférieure à la normale.

b) une activité émissive très irrégulière ($\overline{CV}$ particulièrement élevés et effectifs fournis des C_{VE}).

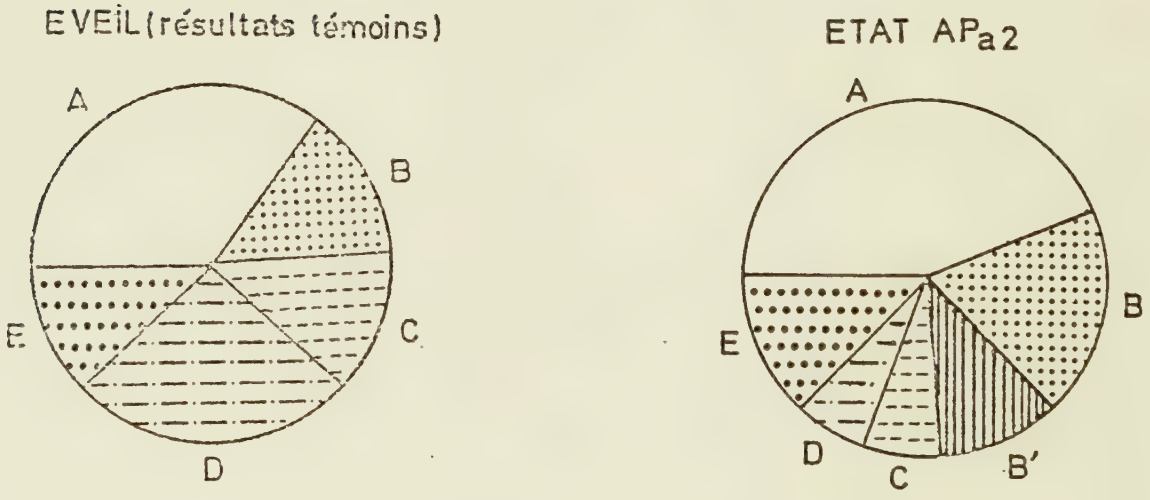
c) des proportions fortes de cellules C_s (50 %) et C_i (18,5 %).

d) une prédominance du mode A, avec toutefois la réapparition des modes B et B', correspondant à une activité en bouffées plus ou moins régulières.

Mode	% des séquences	N	$\frac{\overline{OM}}{M}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	43,5	20	2,10	275	767	2,25	3,6	25	95
B	19,5	9	2,68	486	911	1,87	2,0	0	67
B'	10,5	5	1,88	157	271	1,61	6,3	44	65
C	6,5	3	11,47	836	3806	4,58	1,2	100	85
D	6,5	3	2,15	190	768,5	3,52	5,2	0	55
E	13,5	6	8,87	331	1094	2,50	3,0	50	92
Ensemble des observations	100	46	2,76	329	1097	2,45	3,03	32,5	80

TABLEAU VI-F

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a2}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a2}.

2) Stabilité cellulaire

Rappelons que la stabilité cellulaire, telle que nous l'entendons dans le cadre de nos observations a été définie au chapitre IV, paragraphe C.

Pour pouvoir comparer les résultats avant et après irradiation, nous avons considéré B et B' comme un seul mode, afin que la game des modes possible reste la même et qu'on ne surestime pas "l'instabilité" des cellules après irradiation. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Etats	Cellules stables %	Cellules instables %	2 modes de fonctionnement %	3 modes de fonctionnement %
SP_{a1} et SP_{a2}	47,5	52,6	60	40
EP_{a1} et EP_{a2}	30,7	69,2	88	22
AP_{a1} et AP_{a2}	41	59	71,5	28,5

- On constate que la proportion des cellules instables est beaucoup plus forte que chez les animaux témoins.
- Quel que soit l'état du tracé, les cellules instables sont dans leur majorité des cellules qui présentent des interruptions prolongées de l'activité spontanée.

Remarque : Après irradiation, le tracé électroencéphalographique passe par divers états que nous avons décrits au paragraphe I-A. de ce chapitre. Mais l'apparition d'un état à un moment donné de l'observation est avant tout liée au temps qui sépare celle-ci de la fin de l'irradiation. Pendant des durées prolongées (1 à 2 heures), l'allure du tracé peut rester très monotone, surtout en début d'expé-

rience et de ce fait, on n'a pas pu analyser le comportement d'une même cellule lors d'états différents comme il nous avait paru intéressant de le faire chez les animaux témoins, au cours de variations spontanées de niveau de vigilance.

3) Résumé des observations

L'activité spontanée des pyramidales du champ CA_1 après irradiation globale à 450 rads est donc profondément perturbée. Après avoir admis comme valable la comparaison entre les résultats obtenus pendant l'éveil et le "sommeil" chez les témoins et ceux obtenus pendant des états évoquant l'éveil et le sommeil, mais hautement pathologiques, chez les irradiés, nous avons pu mettre en évidence des changements qui portent sur :

** Les valeurs des paramètres statistiques de premier ordre (voir tableau récapitulatif VI-G). Les cellules sont plus lentes et les valeurs des intervalles entre impulsions sont très dispersées par rapport à la moyenne ($\overline{CV}$ élevés) et dépassent souvent 800 ms, ce que met en évidence l'effectif fourni des C_{VE}.

** Les proportions des cellules inhibées. Qu'elles soient de type C_s ou C_i, ces cellules sont plus nombreuses que chez les animaux témoins, principalement pendant l'état SP_{a1} qui suit immédiatement l'irradiation et pendant l'état EP_{a2}, de H + 8 à H + 12.

** Les modes de fonctionnement cellulaires. Quel que soit l'état, l'effectif du mode A est toujours le plus important et ceci au détriment des autres modes où les décharges d'impulsions présentent une organisation temporelle. Le mode D se raréfie, tandis qu'apparaît un mode de fonctionnement composite B', qui se manifeste surtout pendant les

phases SP_{a1} et SP_{a2} et au-delà de H + 8. Le regroupement des séquences opéré en tenant compte des tracés $E.C_oG$ et E.E.G., montre que les effectifs relatifs des modes de fonctionnement sont modifiés par rapport aux répartitions observées pour l'éveil et le sommeil témoin.

** Les proportions de cellules instables. Les cellules qui fonctionnent suivant plusieurs modes, dans les limites du temps d'observation, sont plus nombreuses et parmi elles, la fraction relative qui montre 3 modes de fonctionnement est plus forte.

Ces changements apparaissent dès le début de l'observation et s'exercent dans le même sens quel que soit l'état considéré, exception faite de l'état AP_{a1}, qui semble correspondre à une reprise momentanée de l'activité émissive, dont les caractéristiques statistiques sont proches de la normale.

Etats	$\frac{\overline{OM}}{M}$	$\overline{m}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	Cs %	C_i %
Sp_{a1}	2,27	259	1,95	3,9	12,1	52	32
SP_{a2}	2,60	215*	2,05	4,6	22,2	43	22
EP_{a1}	5,79	253*	2,14	3,9	37	37,5	22,5
EP_{a2}	2,33	195	2,13	5,1	19,5	55	40
AP_{a1}	2,60	139	1,07	7,2	14,3	20	9
AP_{a2}	2,76	329*	2,45	3,0	32,5	50	18,5

(* : comparaison entre les valeurs de $\overline{m}$ avant et après irradiation, l'astérisque accompagne les $\overline{m}$ pour lesquelles le t de student est significatif à P = 0,05, au nombre de degrés de liberté correspondant.)

TABLEAU VI-G

Tableau récapitulatif des divers paramètres caractérisant l'activité spontanée des $P.CA_1$ après irradiation à 450 rads.

B - ACTIVITE SPONTANEE DES CELLULES PYRAMIDALES DU CHAMP CA_4

L'étude comparative de l'activité spontanée des cellules pyramidales du champ CA_4 a été entreprise dans des conditions expérimentales identiques. Le rapprochement de ces nouvelles données avec celles obtenues pour le champ CA_1 doit être fait avec prudence, car le nombre des cellules observées n'est pas le même dans les deux champs, mais il a malgré tout permis de constater que les modifications subies par l'activité unitaire des pyramidales hippocampiques sont de même nature que ces cellules appartiennent au champ CA_1 ou au champ CA_4. Aussi les résultats numériques, regroupés dans les tableaux et diagrammes des pages I85 à I92 ne seront pas commentés en détail. Nous nous bornerons à mentionner l'existence de certaines différences:

a) Les proportions de cellules C_s et C_i sont toujours moins fortes dans le champ CA_4 que dans le champ CA_1 (sauf pour les cellules C_s pendant l'état SP_{a1}). Rappelons qu'une différence existait déjà entre les deux lots de cellules témoins, puisqu'aucune cellule Cs ou Ci n'a été observée dans le champ CA_4 alors qu'elles atteignent respectivement 12 à 14 % et 4 à 5 % dans le champ CA_1. Mais malgré cette différence préexistante, la rareté relative ou l'absence de cellules C_s et C_i parmi les pyramidales du champ CA_4 pourrait signifier que l'activité spontanée de ces cellules est moins perturbée.

b) La fraction relative des cellules fonctionnant selon le mode A est la plus importante dans 4 des 6 états considérés, alors qu'elle l'était dans tous les cas pour le champ CA_1 et l'effectif du mode D, qu'on pouvait

s'attendre à voir toujours réduit, dépasse en une occasion (état AP_{a2}) la valeur témoin. Ces observations rejoignent celles du paragraphe précédent et parlent aussi en faveur d'un effet moins marqué de l'irradiation sur le champ CA_4.

c) Pendant l'état SP_{a1} (soit 2 heures après la fin de l'irradiation), on a pu enregistrer des cellules pyramidales du champ CA_4 fonctionnant suivant le mode E (longues bouffées composées de spikes suivis de post-potentiels dépolarisants, séparées par des intervalles de temps irréguliers), mode qui n'avait pas été observé avant irradiation. Ce point sera repris dans la discussion.

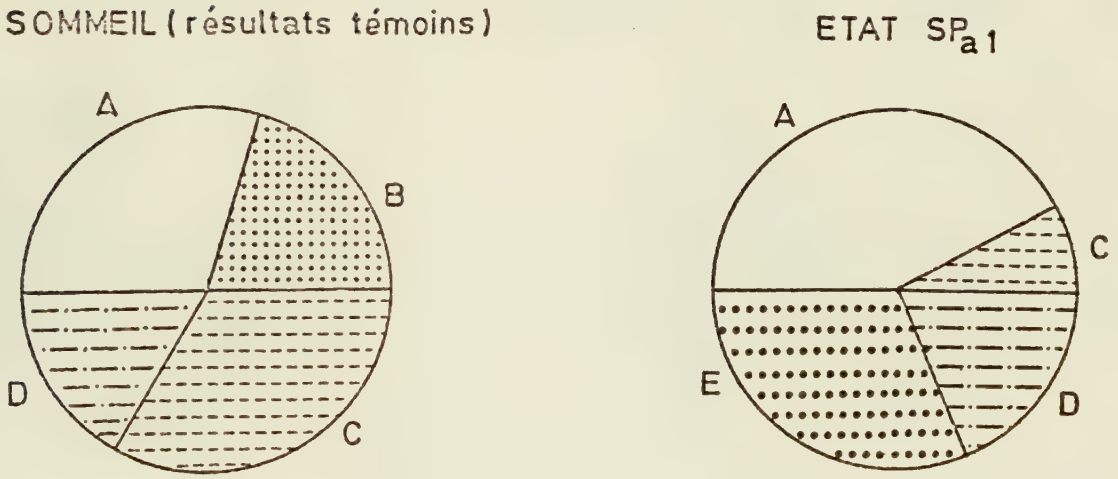
En conclusions

L'activité spontanée des pyramidales du champ CA_4 présente des troubles en tous points identiques à ceux constatés dans le champ CA_1. Toutefois des différences existent, d'ordre quantitatif. On a montré, chez l'animal témoin, que l'activité des $P.CA_4$ était moins fournie et moins diversifiée que celle des $P.CA_1$. Cette observation nous semble concorder avec le fait que l'activité unitaire des $P.CA_4$, qui parait moins complexe, puisse être moins sensible aux effets de l'irradiation.

Mode	% des séquences	N	$\frac{\overline{OM}}{\overline{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	43	7	1,80	323	933	2,77	3	60	70
C	6	1	6,40	313	1220	3,78	3,1	100	100
D	18	3	4,45	405	1175	2,90	2,4	100	25
E	31	5	3,90	345	1023	3,52	2,8	80	80
Ensemble des observations	100	16	3,20	325	1025	3,10	3,5	75	70

TABLEAU VI-H

Pyramidales CA_4 : résultats correspondant aux tracés de type SP_{a1}



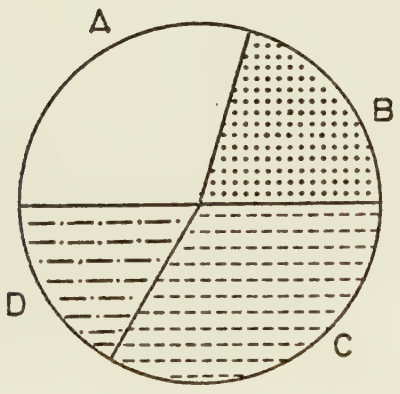
Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre le sommeil avant irradiation et l'état SP_{a1}.

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	21,4	3	2,30	424,5	1463	3,02	2,3	66	85
B'	42,8	6	2,60	328,5	601	1,69	3	80	62
C	35,7	5	4,50	210	483	2,17	4,5	60	74
Ensemble des observations	100	14	3,22	310	743	2,14	3,2	71	71

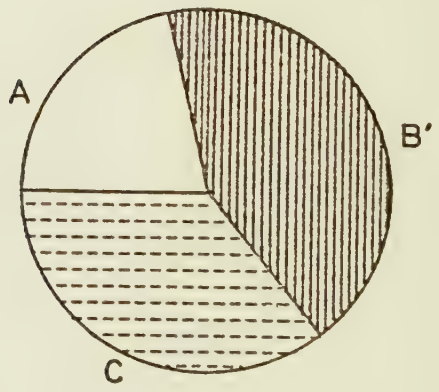
TABLEAU VI-I

Pyramidales CA_4 : résultats correspondant aux tracés de type SP_{a2}

SOMMEIL (résultats témoins)



ETAT SP_{a2}

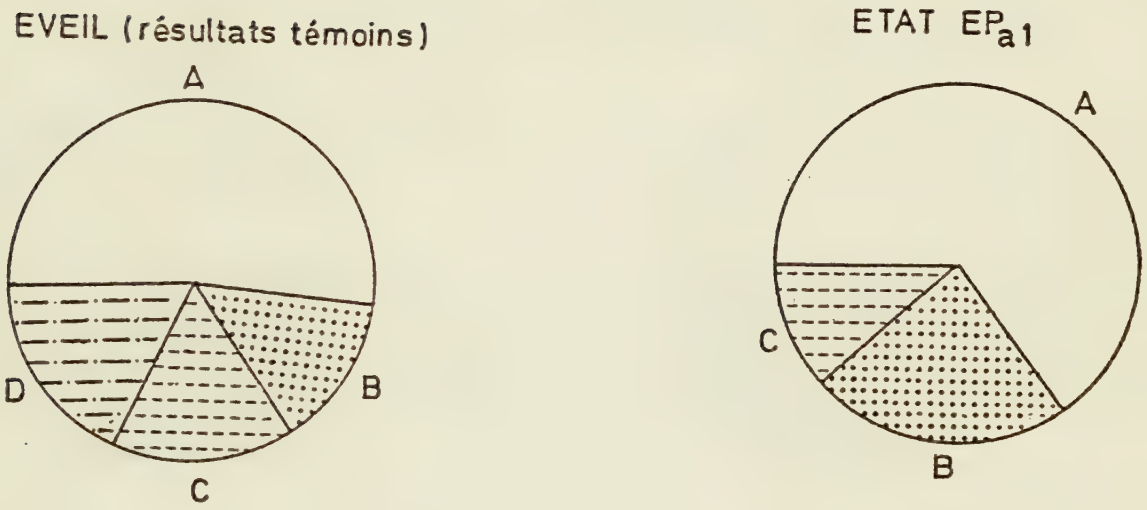


Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre le sommeil avant irradiation et l'état SP_{a2}.

Mode	% des séquences	N	$\frac{\overline{OM}}{\overline{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	64,7	11	2,01	167	340	1,67	5,9	18	90
B	23,5	4	2,49	115	149,5	1,17	8,6	0	61
C	11,7	2	6,60	1160	253,9	3,61	0,8	100	86
Ensemble des observations	100	17	2,66	271,5	534	1,78	3,6	23,5	82

TABLEAU VI-J

Pyramidales CA_4 : résultats correspondant aux tracés de type EP_{a1}

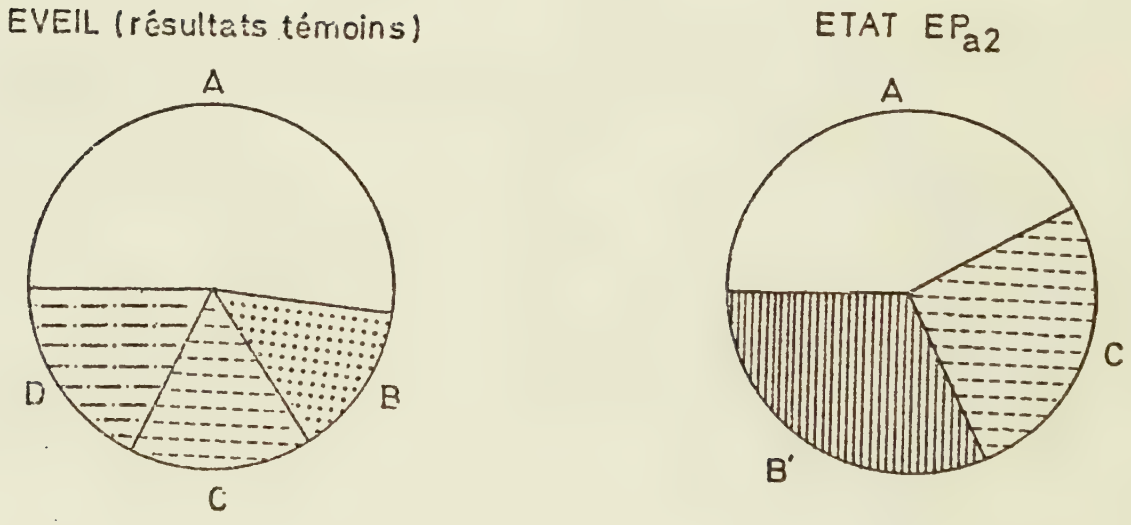


Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état EP_{a1}

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	F	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	42	8	1,87	106	123	1,24	9,4	0	92
C	26,3	5	3,62	126	178	1,29	7,9	10	84
B'	31,5	6	3,08	110,5	90	0,83	9	0	32
Ensemble des observations	100	19	2,71	113	127	1,13	8,8	2	80

TABLEAU VI-K

Pyramidales CA_4 : résultats correspondant aux tracés de type EP_{a2}

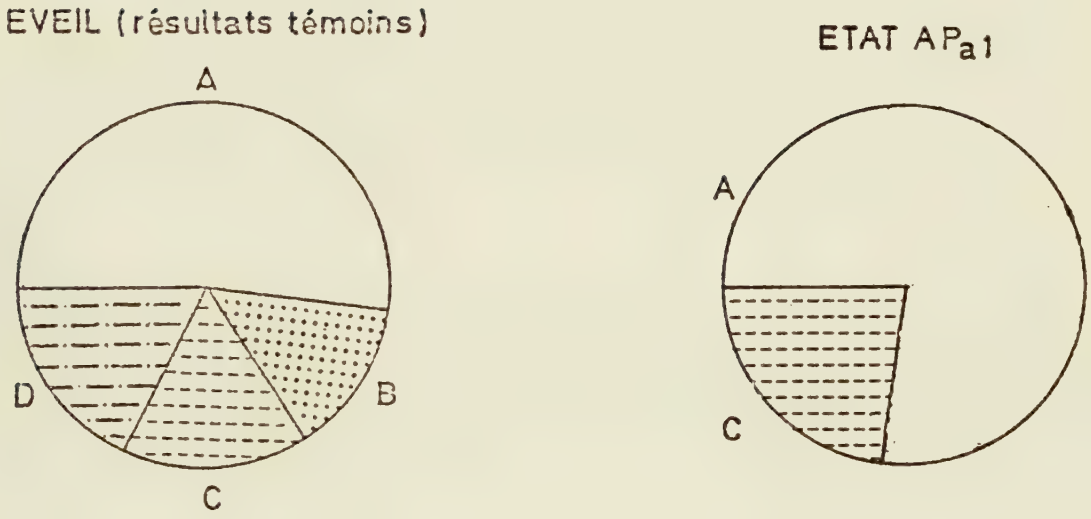


Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état EP_{a2}

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	$C_{\frac{VE}{\%}}$	H.I. unimodaux %
A	80	4	2,23	179	181	0,89	5,5	75	88
C	20	1	4,00	288	303	1,05	4,8	0	86
Ensemble des observations	100	5	2,58	201	205	0,92	4,9	60	87

TABLEAU VI-L

Pyramidales CA_4 : résultats correspondant aux tracés de type AP_{a1}

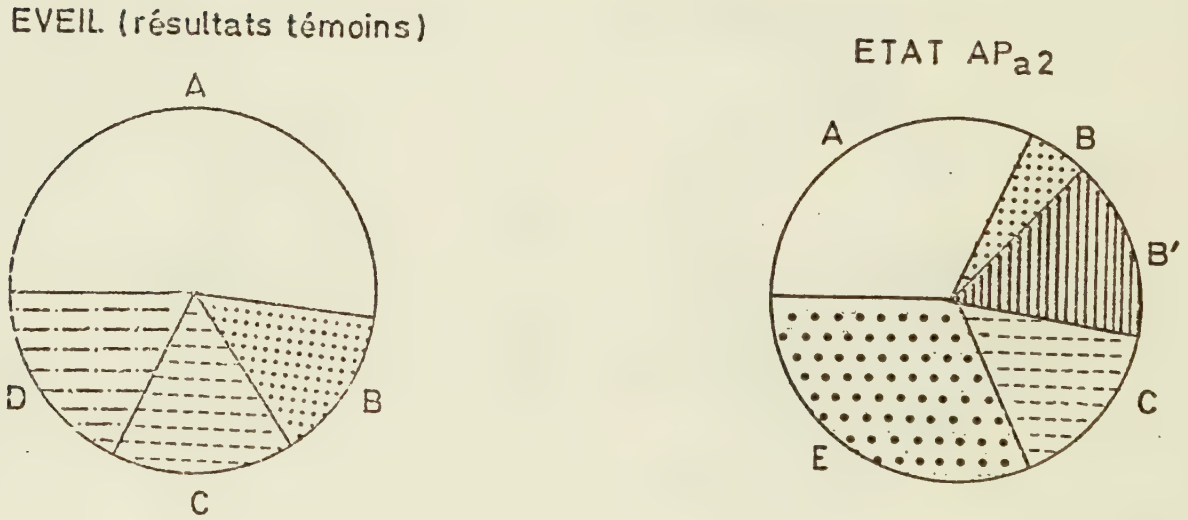


Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a1}

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	31,5	6	2,32	515	1879	3,12	1,9	16	92
B	5,2	1	2,62	369,5	638	1,72	2,7	100	55
B'	15,7	3	2,90	298	541	1,53	3,3	75	65
C	15,7	3	8,98	910	1881	2,17	1,1	100	85
E	31,5	6	5,08	460,5	989	2,22	2,1	100	95
Ensemble des observations	100	19	4,40	518	1321	2,36	1,9	84	84

TABLEAU VI-M

Pyramidales CA_4 : résultats correspondant aux tracés de type AP_{a2}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a2}

Etats	Cellules stables %	Cellules instables %	2 modes de fonctionnement %	3 modes de fonctionnement %
SP_{a1} et SP_{a2}	25	75	75	25
EP_{a1} et EP_{a2}	50	50	100	0
Total	30	70	90	10

TABLEAU VI-N

Pyramidales CA_4 : stabilité cellulaire après irradiation.

La proportion des cellules instables est plus forte dans le lot des cellules irradiées et la majorité d'entre elles sont de type C_s (les observations faites pendant AP_{a1}-AP_{a2}, trop peu nombreuses, n'ont pas été rapportées).

Sommeil (témoin)	Etats SP_{a1} et SP_{a2}
CV = 0,55	CV = 1,45
EVEIL (témoin)	Etats EP_{a1} et EP_{a2}
CV = 0,60	CV = 1,14

TABLEAU VI - O

Pyramidales CA_4 : Dispersion des valeurs des coefficients de variations avant et après irradiation.

Etats	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	C_s %	C_i %
SP_{a1}	3,20	325	3,10	3,5	75	88	10
SP_{a2}	3,22	310	2,14	3,2	71	0	0
EP_{a1}	8,66	271,5	1,78	3,6	23,5	30	9
EP_{a2}	2,71	113*	1,13	8,8	2	0	20
AP_{a1}	2,58	201	0,92	4,9	60	0	0
AP_{a2}	4,40	518*	2,36	1,9	84	23	23,5

(* : même signification que pour le tableau VI-G).

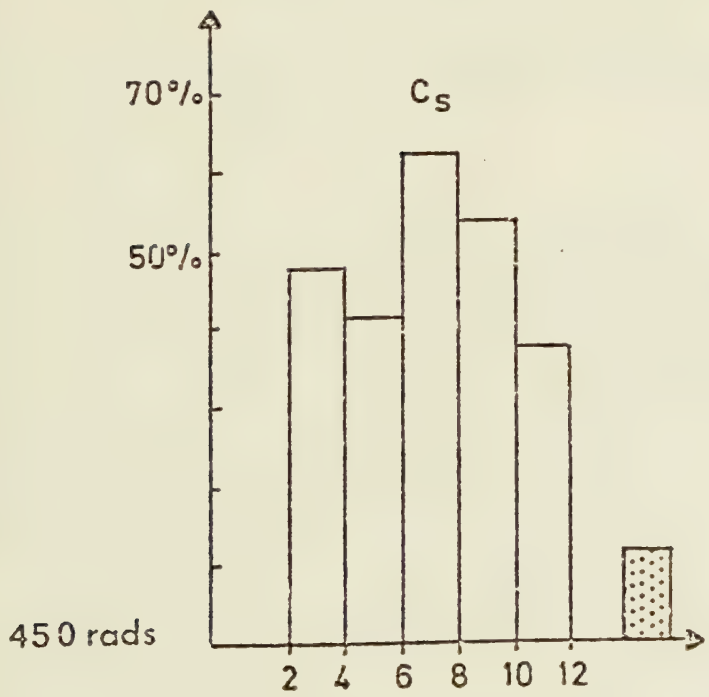
TABLEAU VI-P

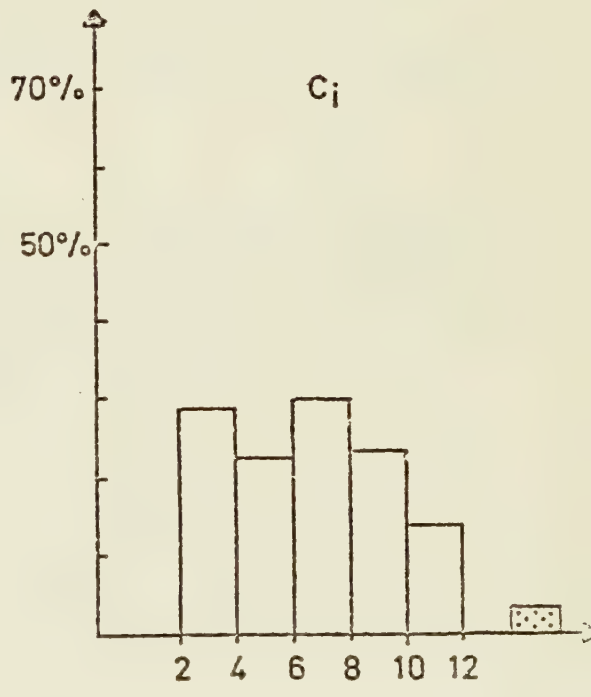
Tableau récapitulatif des divers paramètres caractérisant l'activité spontanée des P.CA_4 après irradiation à 450 rads.

C - REVERSIBILITE DES EFFETS

Les troubles de l'activité spontanée dont nous avons fait état apparaissent dès le début du temps d'observation et au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la fin de l'irradiation, on ne voit pas d'évolution nette des paramètres étudiés qui parlerait en faveur d'un retour à la normale. Toutefois, deux éléments permettent peut-être de parler d'une reprise de l'activité, même si celle-ci reste très pathologique. Il s'agit de la diminution du nombre de cellules C_s et C_i.

On a construit des histogrammes où l'abscisse représente le temps qui sépare les observations de la fin de l'irradiation (5 classes de 2 heures chacune ont été distinguées) et l'ordonnée, les proportions de cellules C_s et C_i. Pour chaque tranche horaire, les résultats moyens concernent toutes les cellules (CA_1 et CA_4) et tous les états.





Un premier point commun aux deux histogrammes est la valeur plus élevée du pourcentage des cellules C_s et C_i de H + 6 à H + 8 après irradiation, tandis que de H+4 à H + 6, cette valeur est relativement plus faible. Le second point commun est la diminution du nombre des cellules C_s et C_i, au delà de H + 10.

Donc, les arrêts prolongés de l'activité émissive qui constituent une des perturbations les plus évidentes de l'activité spontanée des cellules pyramidales chez l'animal irradié, semblent se raréfier au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la fin de l'irradiation.

IV - RESULTATS OBTENUS APRES IRRADIATION A 250 RADS

A la suite des résultats obtenus à 450 rads, il nous a paru intéressant d'entreprendre une étude équivalente à la dose de 250 rads, délivrée avec le même débit. On sait que des effets sur l'activité électrique cérébrale du cortex et de diverses structures sous-corticales ont été observés à cette dose par plusieurs auteurs (voir chapitre V). Certains paramètres physiologiques sont aussi modifiés, mais les changements sont moins prononcés qu'à 450 rads, ce qui laisse espérer que si un effet précoce sur le système nerveux central se manifeste dès 250 rads, il est plus spécifique à cette dose.

Les observations ont porté sur 105 cellules pyramidales (70 appartenant au champ CA_1 et 35 au champ CA_4).

A - MODIFICATIONS DU TRACE ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE

L'évolution du tracé est proche de celle observée à 450 rads, comme en témoignent les exemples donnés par les figures 36 à 44.

On observe des anomalies - trains d'ondes lentes, pointes-ondes hippocampiques - qui peuvent prendre un caractère très pathologique (voir exemples figures 42 et 43). Toutefois, trois différences sont à noter :

- l'état SP_{a1} peut durer moins longtemps et ne pas dépasser H + 3.

- l'état SP_{a2}, souvent accompagné d'une baisse d'amplitude sur toutes les dérivations apparaît plus fréquemment, au détriment des états SP_{a1} et AP_{a2}.

- les manifestations de type épileptique (crises avec pointes-ondes) quoique brèves, sont moins rares qu'à 450 rads et peuvent apparaître dès H+8 (exemple figure 44).

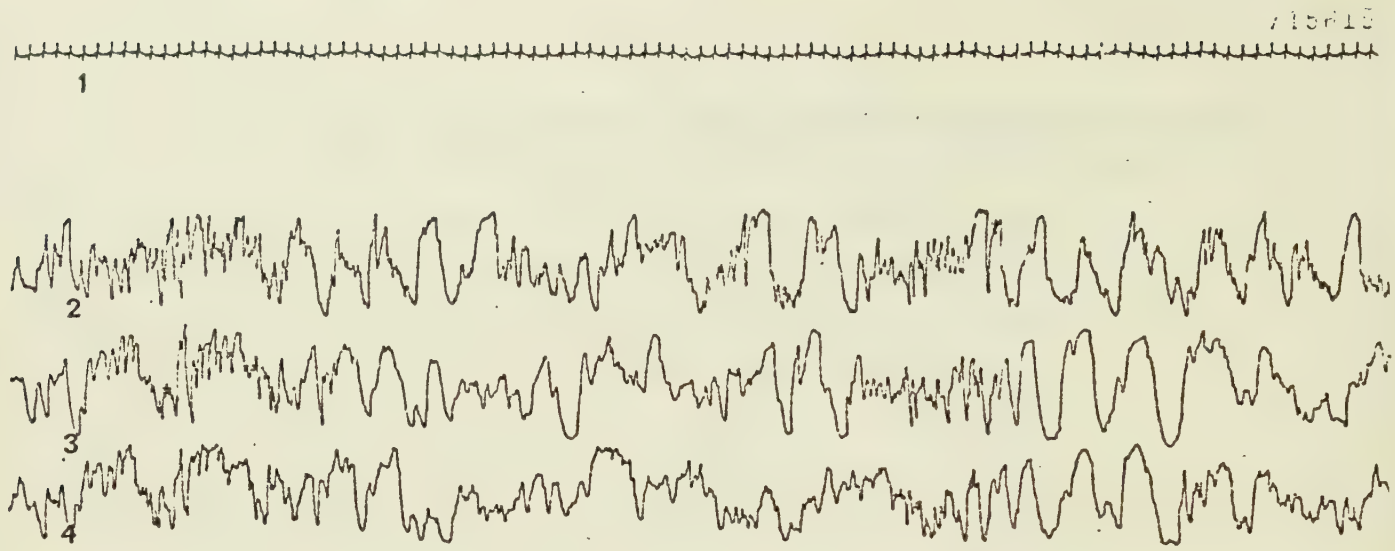


Figure 36. Tracé de type SP_{a1}, 1 h 30 après irradiation.

1. E.C.G.
2. Hippocampe dorsal D.
3. Aire somesthésique G.
4. Aire visuelle G.

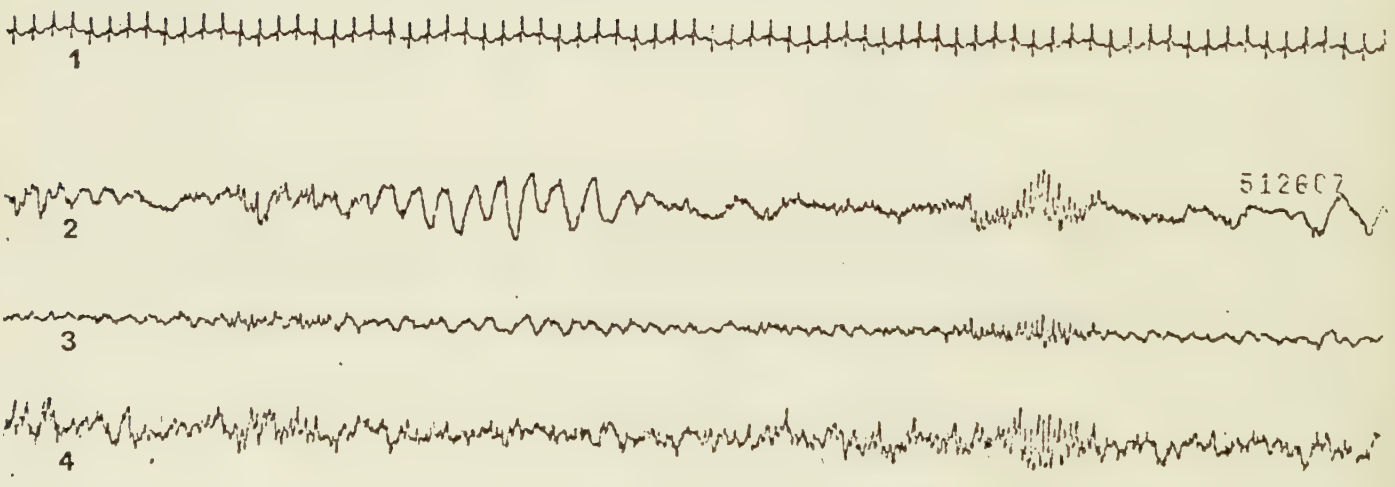


Figure 37. Tracé de type SP_{a2}, 9 h 10 après irradiation

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique G.
3. Aire visuelle G.
4. Hippocampe dorsal D.

(On peut remarquer la bouffée d'ondes lentes sur la dérivation 2).

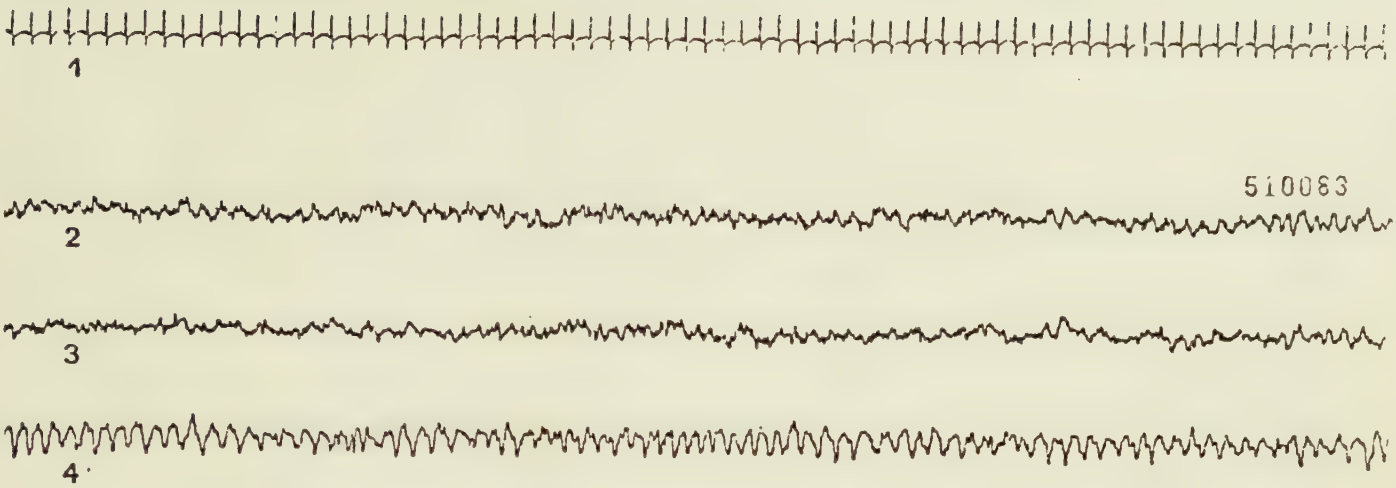


Figure 38. Tracé de type EP_{a1}, 5 h après irradiation.

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique G.
3. Aire visuelle G.
4. Hippocampe dorsal D.

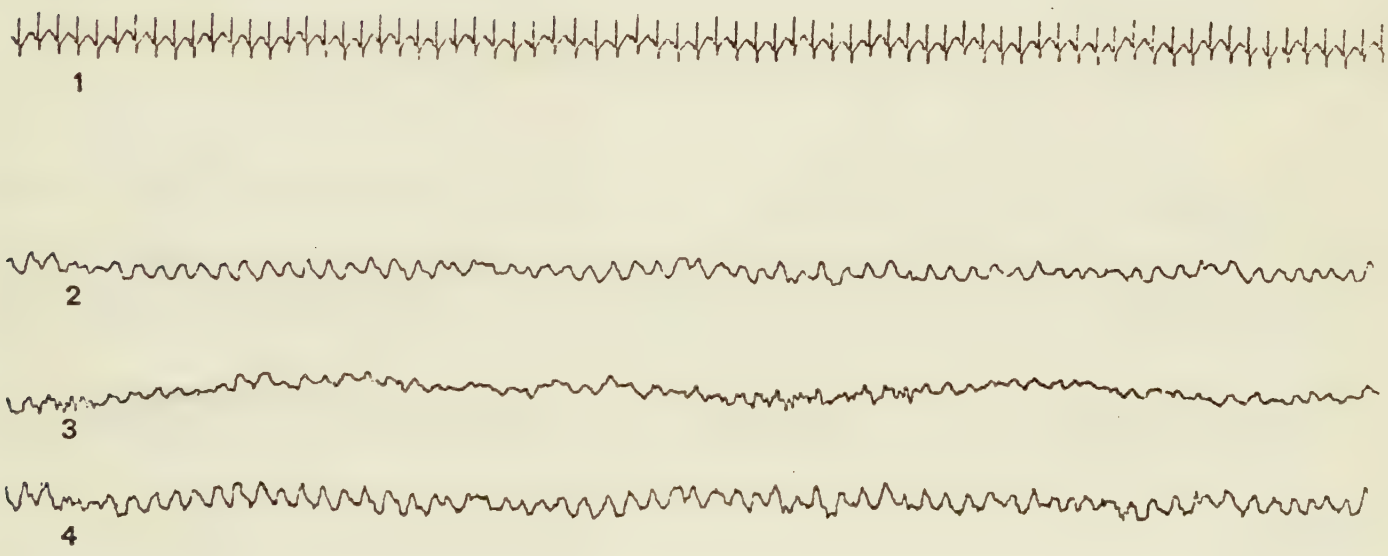


Figure 39. Tracé de type EP_{a2}, 6 h 30 après irradiation

1. E.C.G.
2. Aire visuelle G.
3. Aire somesthésique G.
4. Hippocampe dorsal D.

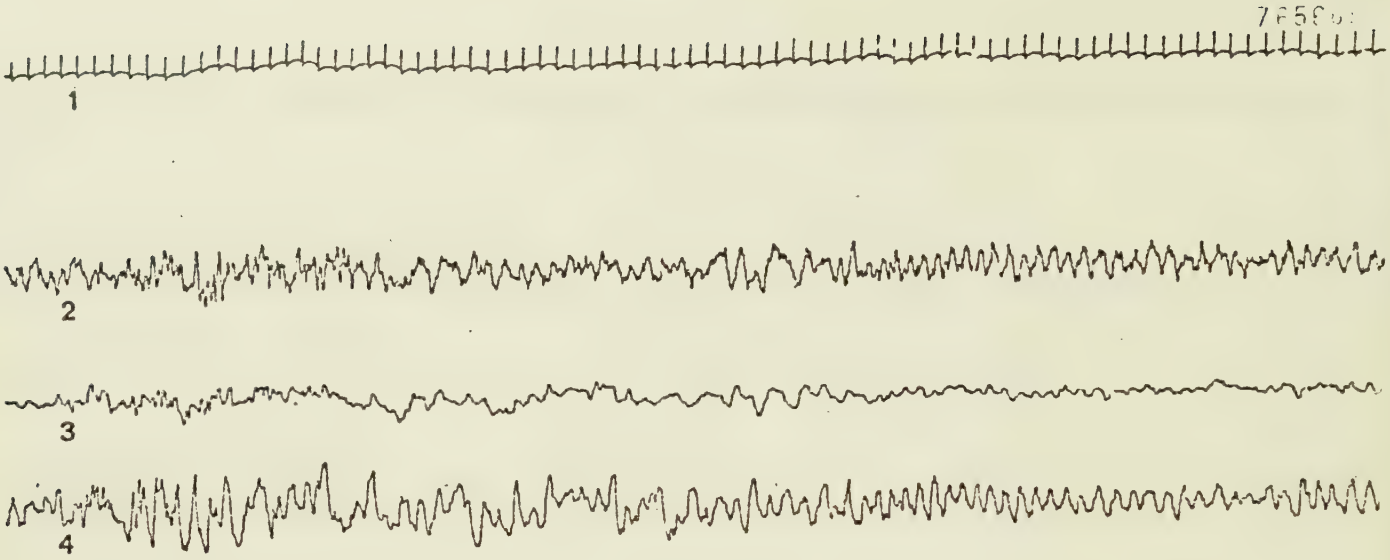


Figure 40. Tracé de type AP_{a1}, 4 h après irradiation

1. E.C.G.
2. Aire visuelle G.
3. Aire somesthésique G.
4. Hippocampe dorsal D.

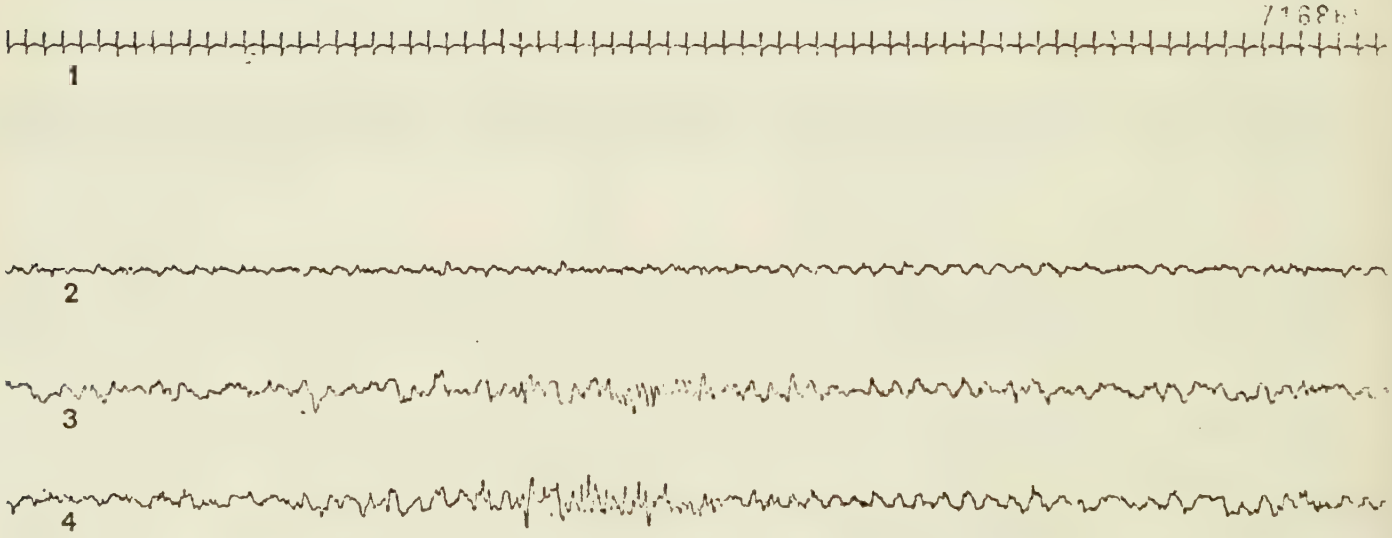


Figure 41. Tracé de type AP_{a2}, 10 h après irradiation

1. E.C.G.
2. Aire somesthésique G.
3. Aire visuelle G.
4. Hippocampe dorsal D.

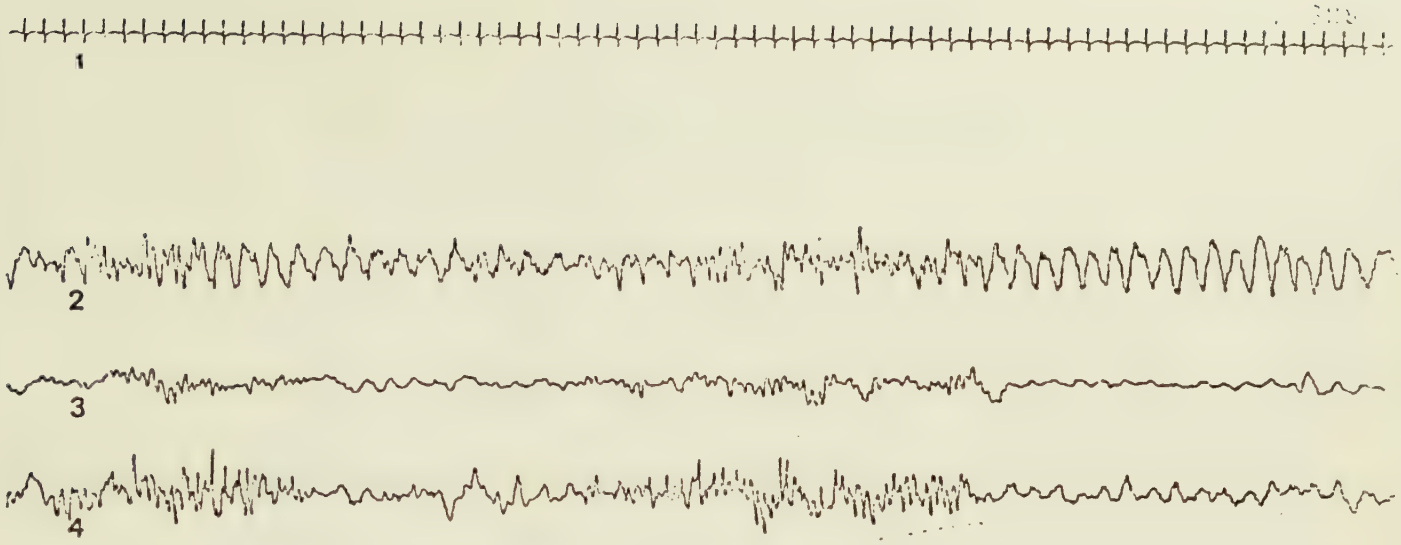


Figure 42. Anomalies observées 10 h 20 après irradiation à 250 rads : train d'ondes lentes sur la dérivation hippocampique (2), baisse marquée de l'amplitude au niveau du cortex visuel G. (3) et pointes sur le cortex somesthésique G. (4)

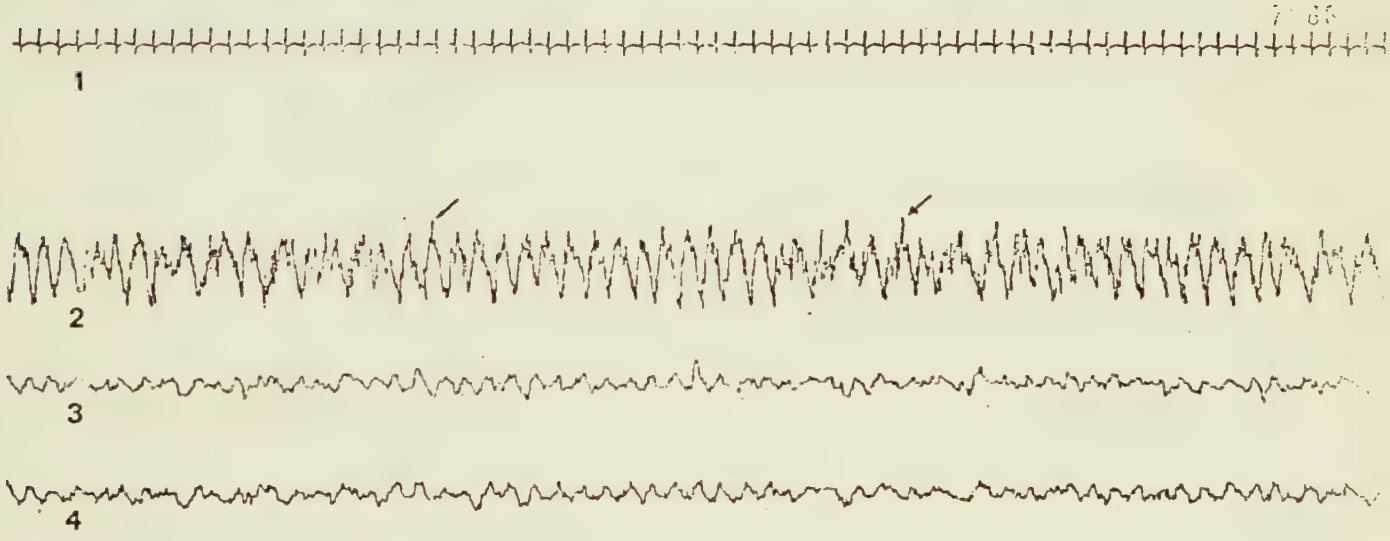


Figure 43. Anomalies observées 9 h 30 après irradiation à 250 rads : ondes lentes (2 à 3 c/s) quasi permanentes au niveau de l'hippocampe (2) auxquelles s'ajoute une activité rapide (15 à 20 c/s) et assez ample par instant pour former des pointes.

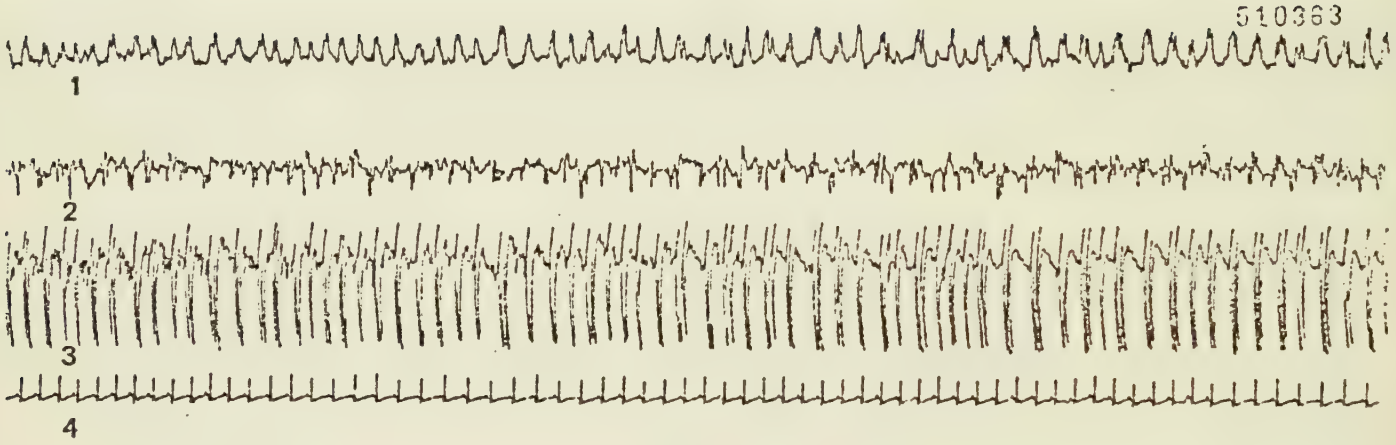


Figure 44. Activité paroxystique observée 10 h après irradiation à 250 rads : pointes complexes et très amples au niveau de l'hippocampe. La crise a envahi les dérivations somesthésiques (1) et visuelles (2) contralatérales

4. E.C.G.

B - ACTIVITE SPONTANEE DES CELLULES PYRAMIDALES DES CHAMPS CA_1 et CA_4

Les résultats sont présentés dans les tableaux et diagrammes, page 203 à 209 . Les observations relatives au champ CA_4 suivent celles du champ CA_1 et ne concernent que les états AP_{a1} et AP_{a2} (les données obtenues pour les autres états étant trop peu nombreuses pour être significatives). Les résultats ne seront pas commentés en détail, mais l'essentiel en sera présenté dans une courte synthèse, puis comparé aux conclusions tirées après irradiation à 450 rads.

Après irradiation à 250 rads, les caractéristiques statistiques de l'activité spontanée des pyramidales hippocampiques présentent des modifications par rapport aux données normales et qui sont pour l'essentiel :

a) un ralentissement de la fréquence d'émission des potentiels d'action, qui surviennent séparés par des intervalles de temps dont les valeurs sont plus dispersées par rapport à la moyenne.

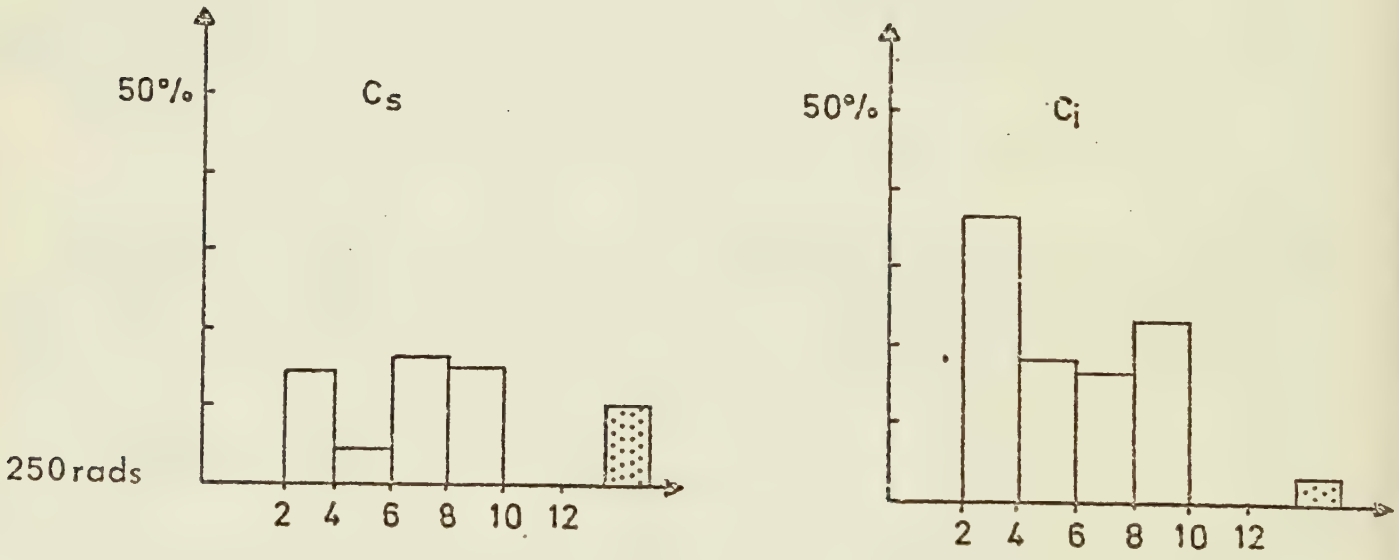
b) une proportion plus forte de cellules de type C_i (sauf pour l'état AP_{a2}).

c) un bouleversement dans la répartition des cellules entre les divers modes de fonctionnement, telle qu'on a pu l'établir pour l'éveil et le sommeil chez l'animal témoin. Certains modes de fonctionnement peuvent disparaître (B et D), tandis qu'on observe un mode un peu différent (B') composé de bouffées rythmiques mais plus irrégulières, espacées parfois par de longs intervalles.

d) une proportion plus forte de cellules instables pendant les états AP_{a1} et AP_{a2}.

C - REVERSIBILITE DES EFFETS

Les troubles de l'activité spontanée apparaissent dès H + 2. A la fin du temps d'observation (état AP_{a2}), on constate que la répartition des cellules entre les divers modes de fonctionnement tend à se rapprocher de la normale. Les histogrammes mettant en évidence le nombre des cellules C_s et C_i en fonction du temps écoulé depuis la fin de l'irradiation montrent que les interruptions prolongées de l'activité ne sont plus observées au-delà de H + 10.



Ces résultats permettent de parler, dans le cas d'une irradiation à 250 rads, d'un rétablissement partiel des caractéristiques statistiques normales de l'activité spontanée.

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	56,2	9	1,93	289	1183	2,99	3,4	33	85
B	37,5	6	2,13	245	954	2,86	4,0	16,6	80
B'	6,2	1	3,07	267	475	1,77	3,7	0	82
Ensemble des observations	100	16	2,10	271	1053	2,86	3,6	25	82,7

TABLEAU VI-Q

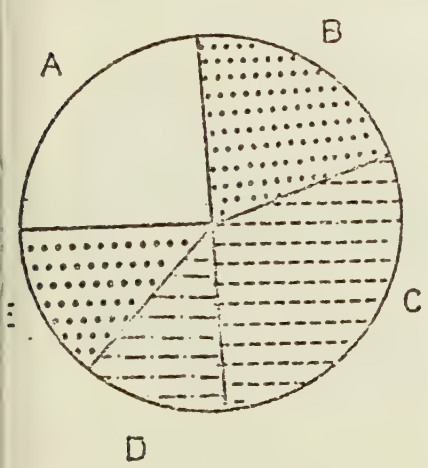
Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type SP_{a1}

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
C	77,7	7	9,76	376	1283	3,21	2,6	22,2	80
B	11,1	1	2,64	489	2574	5,26	2,0	100	85
E	11,1	1	7,33	413	690	1,66	2,4	100	92
Ensemble des observations	100	9	8,69	393	1361	3,27	2,5	44	81

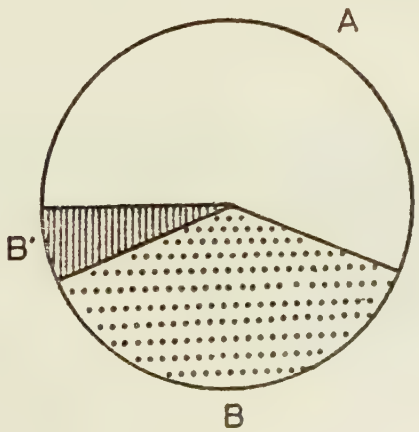
TABLEAU VI-R

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type SP_{a2}

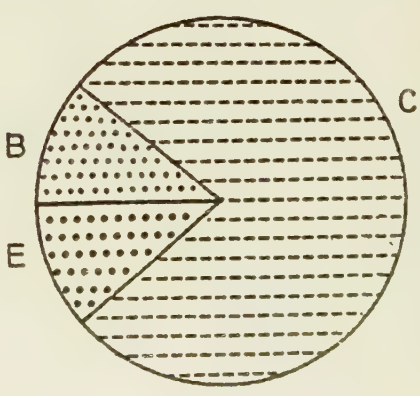
OMMEIL (résultats témoins)



ETAT SP_{a1}



ETAT SP_{a2}



Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	58	7	2,01	195	602	2,87	5,1	0	90
B'	41,5	5	2,67	192	327	1,51	5,2	10	67
Ensemble des observations	100	12	2,88	194	487,5	2,31	5,1	4	80

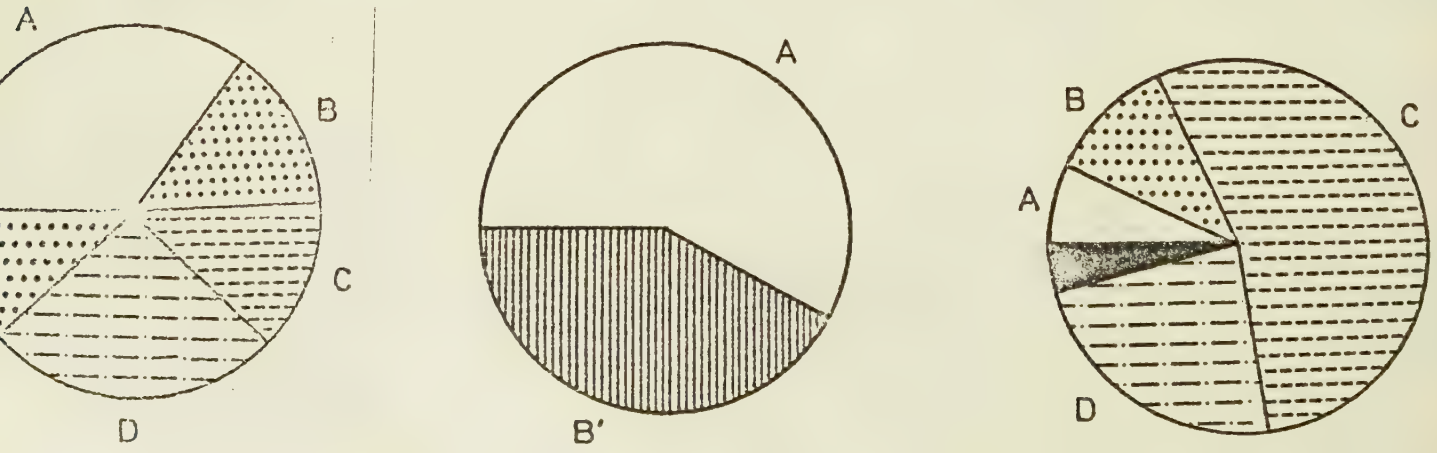
TABLEAU VI - S

Pyramidales CA_1 : résultats correspondant aux tracés de type EP_{a1}

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	7	2	1,70	169	563	3,33	5,9	0	93
B	11	3	3,70	61	240	3,64	16,3	0	62
C	54	16	11,75	307,	791,5	1,93	3,2	43,7	85
D	23	8	5,39	116	105	0,89	8,6	0	50
Ensemble des observations	100	29	6,80	216	519	1,92	4,6	23,3	69

TABLEAU VI-T

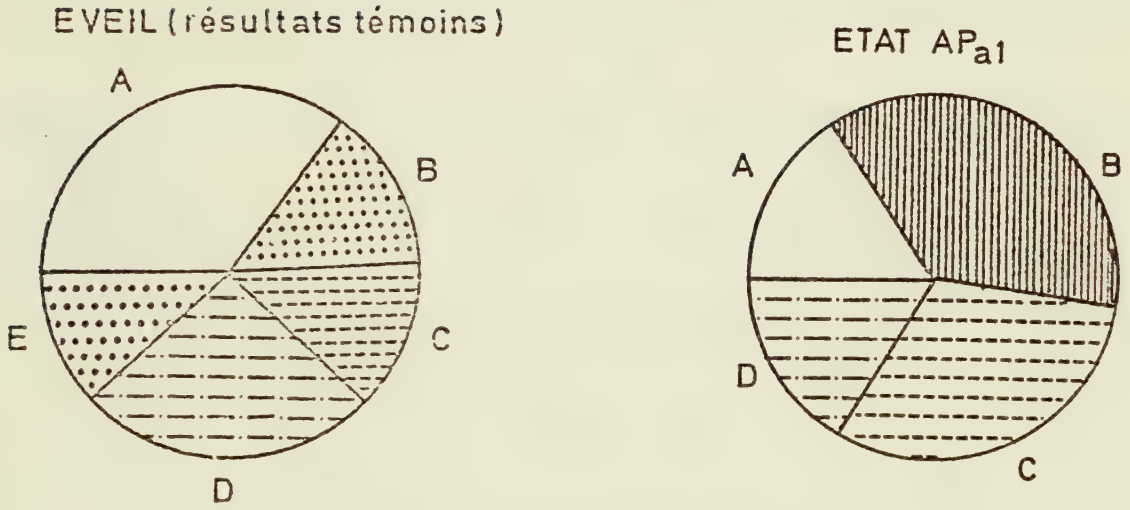
Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type EP_{a2}



Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	15,7	3	1,68	76	141	2,01	13	0	93
B'	36,8	7	2,06	141	212	1,13	7	14	62
C	31,5	6	9,03	299	844	2,35	2,2	50	85
D	15,7	3	5,54	238	386	1,65	4,2	33	65
Ensemble des observations	100	19	4,75	196	428	1,74	5,1	26,3	73

TABLEAU VI - U

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a1}

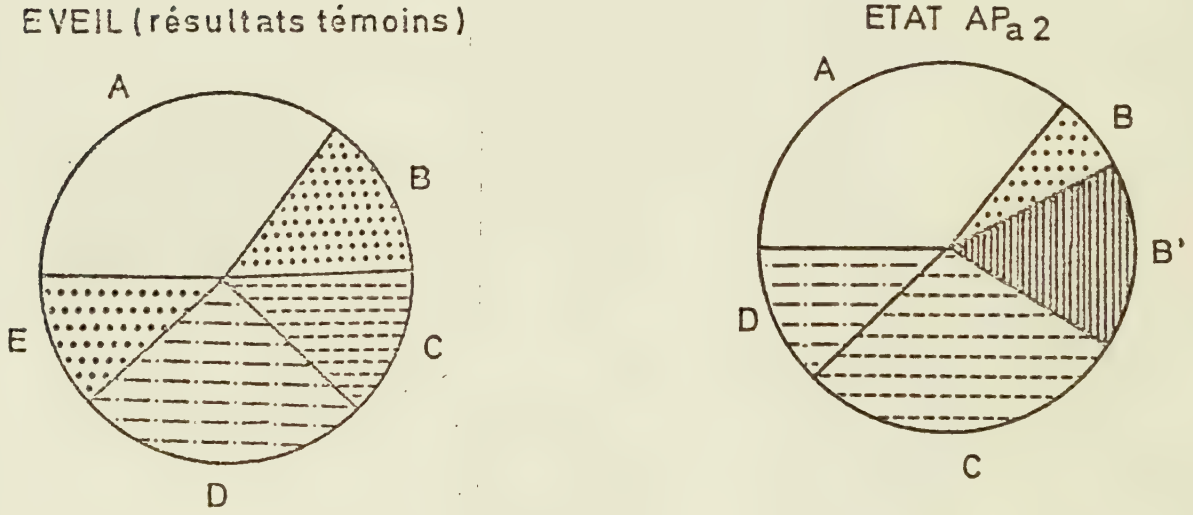


Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a1}.

Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	35,5	11	1,70	105	175	1,64	9,5	0	90
B	6,4	2	2,50	118	168	1,36	8,5	0	60
B'	16	5	2,01	189	632	3,01	5,3	20	75
C	29	9	9,53	496	1451	2,65	2	88,8	82
D	12,9	4	4,12	361	1239	2,60	2,7	50	55
Ensemble des observations	100	31	4,30	266	783	2,26	3,7	35,4	78,5

TABLEAU VI- V

Pyramidales CA_1 : Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a2}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a2}

Etats	Cellules stables %	Cellules instables %	2 modes de fonctionnement %	3 modes de fonctionnement %
SP_{a1} et SP_{a2}	60	40	50	50
EP_{a1} et EP_{a2}	66	33	75	25
AP_{a1} et AP_{a2}	40	60	70	30

TABLEAU VI - W

Pyramidales CA_1 : Stabilité cellulaire après irradiation

ETATS	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	C_s %	C_i %
SP_{a1}	2,10	271*	2,86	3,6	25	16	27
SP_{a2}	8,69	393*	3,27	2,5	44	12	33
EP_{a1}	2,88	194	2,31	5,1	0	0	44,5
EP_{a2}	6,80	216	1,92	4,6	23,3	6	11
AP_{a1}	4,75	196*	1,74	5,1	26,3	0	23
AP_{a2}	4,30	266	2,26	3,7	35	13	0

(* : même signification que pour le tableau VI-G)

TABLEAU VI - X

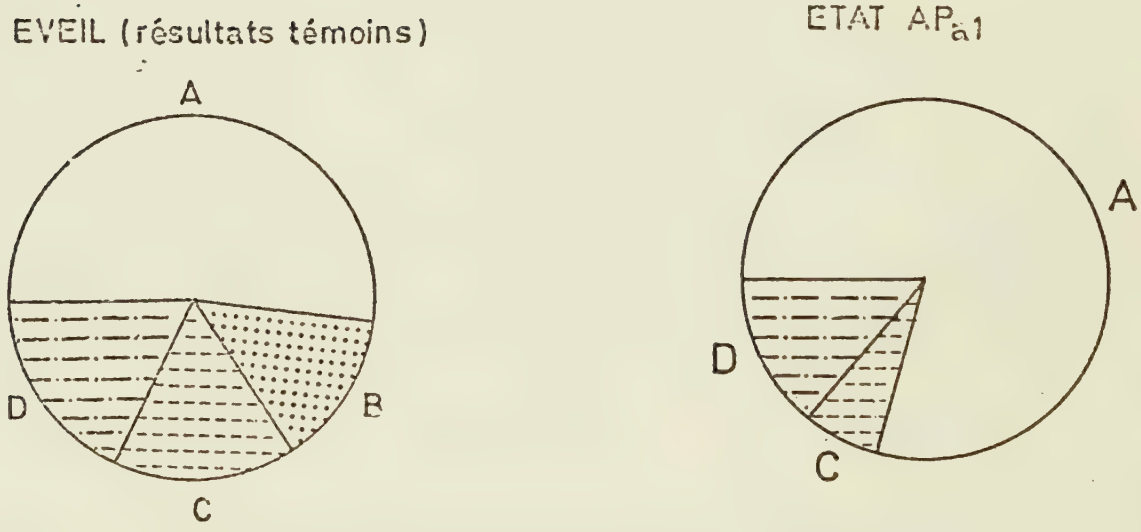
Tableau récapitulatif des divers paramètres caractérisant l'activité spontanée des $P.CA_1$ après irradiation à 250 rads.

Mode	% des séquences	N	$\frac{\overline{OM}}{M}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	78	9	1,97	260	600	2,02	3,8	36	85
C	7	2	5,37	110	213	2,01	9	0	80
D	14	3	4,24	277	668	2,34	3,6	100	35
Ensemble des observations	100	14	2,53	252	582	2,07	3,9	50	66

TABLEAU VI - Y

Pyramidales CA_4 : Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a1}

Cellules C_s : 28 % Cellules C_i : 20 %



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a1}

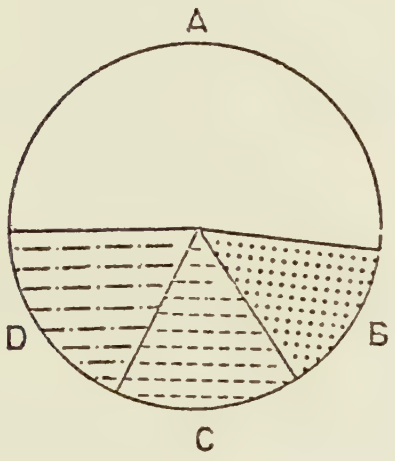
Mode	% des séquences	N	$\overline{\frac{OM}{M}}$	$\overline{m}$	$\overline{\sigma}$	$\overline{CV}$	$\overline{F}$	C_{VE} %	H.I. unimodaux %
A	37	5	2,01	195	278,5	2,01	5,1	33	85
B'	25	4	2,14	89	112	1,34	11,2	0	65
C	19	3	8,59	1805	267,5	1,58	0,5	100	80
E	19	3	3,21	372	996	2,34	2,6	66	90
Ensemble des observations	100	15	3,53	503	821	1,82	1,9	43	80

TABLEAU VI - Z

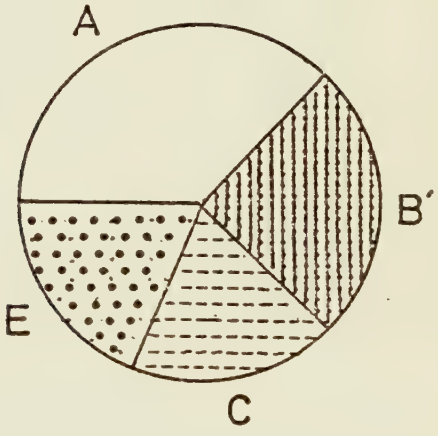
Pyramidales CA_4 : Résultats correspondant aux tracés de type AP_{a2}

Cellules C_s : 0 Cellules C_i : 20 %

EVEIL (résultats témoins)



ETAT AP_{a2}



Mise en évidence des différences apparues dans les modes de fonctionnement cellulaires et leurs effectifs, entre l'éveil avant irradiation et l'état AP_{a2} -

V - COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS EN FONCTION DE LA DOSE

La liste des modifications observées dans l'activité des cellules pyramidales après irradiation à 250 rads rappelle presque point par point celle qu'on a pu établir pour la dose de 450 rads. C'est donc la ressemblance entre les effets produits par les rayonnements ionisants aux 2 doses utilisées qui constitue le fait le plus marquant. Il existe pourtant des différences qu'on peut ainsi résumer :

- Après irradiation à 250 rads, les cellules sont en moyennes plus lentes, plus irrégulières et les effectifs des classes C_{VE} sont plus fournis. Par contre, les cellules c_i sont beaucoup moins nombreuses ainsi que les cellules C_s, ces dernières atteignant des proportions souvent équivalentes à celles des données témoins et pouvant même leur être inférieures.

- Les cellules fonctionnant selon le mode A ne sont plus systématiquement les plus nombreuses. Quand l'effectif de ce mode est le plus fourni (50 % des cas), la différence par rapport à la répartition normale est moins accentuée qu'à 450 rads.

- Les caractéristiques statistiques des $P.CA_4$ ne permettent pas de considérer l'état AP_{a1} comme une période de reprise momentanée de l'activité.

- Le caractère de "stabilité" des cellules est pratiquement inchangé après irradiation (sauf pour les états AP_{a1} et AP_{a2}), alors qu'il diminuait pour tous les états à la dose de 450 rads.

Sur la base de ces résultats, nous proposons les conclusions suivantes :

- aux 2 doses utilisées, les effets des rayonnements ionisants s'exercent dans le même sens, les différences étant plus quantitatives que qualitatives.

- à 250 rads, les effets semblent moins excessifs (proportions inférieures ou nulles de cellules C_s et C_i, cellules instables moins nombreuses), mais les mécanismes entraînant le ralentissement de l'activité spontanée des cellules pyramidales et sa perturbation sont déjà en place et paraissent agir d'une façon plus constante.

CHAPITRE VII

DISCUSSION GENERALE

Après avoir brièvement discuté de la méthode et des techniques d'acquisition et de traitement des données dont le choix a déjà été commenté aux chapitres III et IV, nous rappellerons les principaux résultats obtenus et tenterons de les interpréter, sur la base des connaissances actuelles fournies à la fois par la neurophysiologie et par la radiobiologie expérimentale.

I - METHODES ET TECHNIQUES

A - CHOIX DE LA PREPARATION

Sachant que l'animal implanté d'électrodes de façon chronique et soumis à une irradiation globale présentait des anomalies du tracé électroencéphalographique dans diverses régions de l'encéphale nous nous sommes demandés si des troubles seraient également décelables au niveau de l'activité unitaire et nous avons choisi pour répondre à

cette question d'étudier les cellules pyramidales de l'hippocampe dorsal, structure connue pour être particulièrement radiosensible.

Compte tenu des résultats peu probants apportés par les mesures de potentiel de membrane faites au niveau médullaire, pour les doses pourtant assez fortes de 600 et 900 R (SATO et AUSTIN (1964) -211-)nous avons pensé que l'observation de l'activité spontanée, enregistrée extracellulairement, auprès d'une population assez étendue de neurones, pouvait être une façon d'aborder ce sujet jusqu'à maintenant inexploré. Dans ce but, nous avons choisi la préparation aiguë car elle était en mesure de nous fournir des enregistrements nombreux et prolongés et qu'elle offrait un avantage supplémentaire que nous allons préciser.

Des travaux antérieurs (PAINTER et al.(1956) -178-, BROOKS et al.(1956) -31-, DUFOUR (1974) -62-) ont prouvé que l'irradiation globale aux doses choisies modifiait certains paramètres physiologiques comme la température centrale, le rythme cardiaque, la ventilation pulmonaire, la P_aCO_2.Or, un des problèmes posés est de savoir si les modifications neurophysiologiques observées sont l'expression d'un effet spécifique des radiations ionisantes sur le système nerveux central ou d'un effet secondaire, l'irradiation agissant comme une agression, à laquelle réagit tout l'organisme, ce qui entraîne le système nerveux à répondre à son tour. C'est pourquoi il était nécessaire d'utiliser une préparation où nous pouvions stabiliser certaines constantes physiologiques comme la température corporelle et la ventilation pulmonaire, en espérant par là mieux isoler les effets spécifiques de l'irradiation sur l'activité électrique cérébrale. SCHLAG et BEAUMARIAGE,

POPOVA et SHLYAFER ont eux aussi utilisé la préparation aiguë pour leurs travaux, tandis que COOPER et al. ont expérimenté sur des animaux anesthésiés.

B - IRRADIATION

Pour permettre des observations plus précoces, on aurait pu envisager d'irradier la préparation à un stade avancé du protocole expérimental, l'animal étant déjà placé sous respiration assistée. Mais plusieurs arguments s'opposaient à ce projet :

- La sécurité radiobiologique et la difficulté de réaliser des irradiations au laboratoire,
- La fragilité et la radiosensibilité accrue d'un sujet ayant préalablement subi un choc chirurgical (MESSER-SCHMIDT et al. (1970) -152-)
- Le respect de la normoxie pendant l'irradiation. On sait en effet que les conditions d'oxygénation des tissus sont primordiales au moment même de l'irradiation (DOWDY et al. (1950) -57-, LINDOP et ROTBLAT (1962) -142-) il ne fallait donc pas prendre le risque d'irradier un animal soumis à une hyperoxie ou à une hypoxie entraînées par un dérèglement accidentel de la pompe respiratoire.

Les raisons qui ont conduit aux choix des doses et débits de dose ont déjà été évoquées ; rappelons que ces doses sont identiques à certaines de celles utilisées à des fins thérapeutiques ou à celles reçues par des sujets au cours d'accidents nucléaires, ce qui donne au travail entrepris un intérêt supplémentaire dans le domaine de la radioprotection.

C - METHODE D'ANALYSE ET CLASSEMENT DES RESULTATS

Le choix des méthodes d'analyse et de classement des résultats a été justifié au chapitre IV, paragraphe VII. Ce mode de traitement des données s'est révélé efficace puisqu'il nous a permis de mettre en évidence des modifications survenant après irradiation. Certains résultats numériques ne peuvent, en l'état actuel de nos connaissances, recevoir d'interprétation, mais il faut souligner que c'est l'ensemble des observations qui devient significatif, car c'est de lui que se dégagent des tendances qui ne seraient pas apparues si des méthodes d'analyse statistique n'avaient pas été appliquées au traitement de l'activité spontanée d'un grand nombre de cellules.

II - RESULTATS

A - RAPPELS DES PRINCIPAUX RESULTATS OBTENUS

Après irradiation gamma globale aux doses de 250 et 450 rads, l'activité spontanée des cellules pyramidales des champs CA_1 et CA_4 de l'hippocampe, présente des troubles divers qu'on a pu mettre en évidence grâce à l'étude des caractéristiques statistiques des séries de potentiels d'action émis par les cellules.

a) Le calcul des propriétés statistiques de premier ordre a montré une nette diminution de la fréquence d'émission des potentiels d'action. Les intervalles de temps séparant ces potentiels ont des durées plus irrégulières, qui excèdent souvent plusieurs centaines de millisecondes et on peut même observer dans de nombreux cas des interruptions prolongées de l'activité émissive.

b) L'étude des propriétés statistiques de second ordre a montré que les cellules analysées après irradiation se répartissent entre les divers modes de fonctionnement cellulaires, dans des proportions différentes de celles qui caractérisent l'activité spontanée chez l'animal témoin. Le mode A où les potentiels d'action surviennent sans organisation temporelle apparente est adopté le plus souvent par les cellules. Le mode B, où les décharges s'organisent en bouffées rythmiques, se rencontre plus rarement, et on a pu décrire un mode B', fait de bouffées moins régulières, espacées parfois par de longs silences électriques. Enfin, le mode D, qui correspond à une arrivée abondante d'influx au niveau des synapses excitatrices s'observe moins fréquemment.

Les rayonnements ionisants ont donc un double effet sur les cellules hippocampiques : l'inhibition partielle de l'activité spontanée d'une part et sa profonde désorganisation d'autre part. Ces résultats appellent bien sûr une interprétation. Dans l'état actuel de nos connaissances, la plupart des explications proposées sont encore hypothétiques, mais on peut raisonnablement envisager des troubles se produisant à plusieurs niveaux.

- une première catégorie de troubles seraient intrinsèques à la cellule : altérations des mécanismes synaptiques, modifications structurales de la membrane ou perturbations des réactions énergétiques et des équilibres ioniques, entraînant des variations du potentiel de membrane, atteinte métabolique ...

- une seconde catégorie de troubles seraient extrinsèques à la cellule et auraient pour origine l'altéra-

ration des messages afférents : perturbations dans la propagation des activités excitatrices et inhibitrices, augmentation de la dispersion temporelle des influx entraînant une diminution de leur efficacité.

- Enfin des modifications de l'homéostasie du milieu intérieur pourraient être en partie à l'origine des troubles fonctionnels observés au niveau de l'hippocampe

Il est difficile de faire la part de ces différents mécanismes dans l'interprétation des troubles de l'activité cellulaire constatés après irradiation : le système nerveux réagit alors à un type d'agression que nous connaissons mal, qui ne semble pas présenter d'analogie avec d'autres situations expérimentales et de ce fait ne permet pas d'établir des comparaisons qui pourraient être profitables. Néanmoins, en dressant un bilan des travaux effectués dans d'autres domaines que l'électrophysiologie, mais à des périodes d'observation et pour des doses proches de celles que nous avons retenues, nous avons pu rassembler nombre de données qui nous paraissent constituer des éléments de réponse aux questions soulevées par nos résultats.

B - ELEMENTS D'INTERPRETATION FOURNIS PAR LES TRAVAUX ANTERIEURS

1) Troubles intrinsèques à la cellule nerveuse

a) Histopathologie du neurone

Certains auteurs ont observé des variations morphologiques immédiates, même pour des doses très faibles. Chez le rat et le lapin, irradiés aux rayons X, à la dose de

50 R, ALEKSANDROVSKAYA (1957) -4-, (1958) -5- voit déjà dans les cellules du cortex des boursouflures et des granulations protoplasmiques anormales. Ces effets s'accentuent à 150 et 250 R et deviennent traumatisants pour le neurone. FUMAGALLI (1962)-77- lors d'irradiations localisées à l'hypothalamus chez le rat, voit pour 100 et 500 R des effets précoces (apparaissant au bout d'une heure) sur la structure du noyau. Plus récemment, FERENTS (1971) -72- a pu montrer, une heure après irradiation (dans les neurones du ganglion cervical supérieur du lapin irradié globalement à 300 R) des altérations de la membrane mitochondriale, qui peut même éclater. Par contre, ALTMAN et NICHOLSON (1971) -6- ne voient pas de modification morphologique des cellules de Purkinje du cervelet du rat, irradié à 100 rads. Pour ces auteurs, seules les cellules non différenciées du jeune animal - hautement radiosensibles - montrent des signes de dégénerescence. Cet avis rejoint celui de CLEMENTE et RICHARDSON (1962) -44- et de MONNIER et KRUPP (1961) -159-, selon lesquels on ne constate aucune variation morphologique pour des doses inférieures à 1000 ou 2500 R.

Les observations centrées sur les variations structurales de la synapse et de la membrane aboutissent elles aussi à des conclusions contradictoires. POSTERNAK et al (1965) -194- irradient in vitro le ganglion cervical supérieur du rat à dose très forte (186 KR) ; ils constatent que les régions synaptiques conservent leur intégrité morphologique. Mais DE ESTABLES et al. (1966) -68-, pour des doses allant de 100 à 500 R, dans le cortex cérébelleux du rat, ont pu mettre en évidence l'augmentation du nombre et de la taille des vésicules synaptiques immédiatement après irradiation. HU JENG (1966) -120-, confirme ces observations chez la souris où il décrit, après une irradiation globale de 500 R, un épaississement discret des

boutons synaptiques des synapses des racines antérieures de la moëlle cervicale, l'effet s'accentuant du premier au cinquième jour.

Il semble donc qu'on puisse faire état d'altérations des structures synaptiques et membranaires après irradiation, pour des doses faibles, inférieures à 500 rads. Mais ces résultats n'ont pas été obtenus par l'ensemble des observateurs et on ne peut pas considérer qu'ils apportent un argument puissant de discussion.

b) Modifications des équilibres ioniques

CASTER et ARMSTRONG (1956) -40- chez le rat irradié globalement à la dose de 700 R, ont constaté dans le cerveau une perte de K^+ intracellulaire déjà sensible dès 3 heures après irradiation, et plus nette à 8 heures. SHERWOOD et al (1967) -220- chez le rat irradié à 500 rads, constatent une augmentation rapide du Na^+, augmentation intracellulaire déjà notée par ROSENTHAL et TIMIRAS (1962) -204- dans certaines régions du cerveau du rat, après irradiation globale à 500 R. Plus récemment, DROZV et BURLAKOVA (1973) -58- ont pu montrer une perte immédiate de K^+ intracellulaire dans le cerveau de la souris irradiée à 1000 rads et PAUSESCU et al.(1973) -184- une augmentation de Na^+ et une baisse de K^+ intracellulaire dans le tissu cérébral de chiens irradiés globalement à 600 rads.

Les conclusions de ces travaux sont assez convergentes pour qu'on puisse admettre qu'il y a, pour des doses d'irradiation globale comprises entre 400 et 1000 rads, une perte du potassium et une augmentation du sodium intracellulaires, ayant vraisemblablement pour effet de produire une dépolarisation relative de la membrane.

On se souvient de l'hypothèse de KANDEL et SPENCER selon laquelle l'accumulation d'ions K^+ dans l'espace intercellulaire serait à l'origine des post-potentiels dépolarisants (P.P.D.). En fonction de ce que nous venons de dire quant à l'effet de l'irradiation sur la concentration ionique intracellulaire, il semble logique de supposer que celle-ci puisse augmenter le nombre et l'amplitude des P.P.D. Or nous avons effectivement montré que le mode de fonctionnement E, qui correspond d'après nous à la présence de ce phénomène, augmente sensiblement après irradiation et peut même être observé dans le champ CA_4 où il est normalement absent (voir discussion chapitre V).

c) Troubles du métabolisme

Si on tient pour acquis l'effet dépolarisant de l'irradiation sur la membrane du neurone, les avis divergent encore sur les causes qui entraînent cette perturbation.

Certains pensent que les modifications structurales des macromolécules qui composent la membrane provoquent des changements de perméabilité membranaire (HUG (1962) -118-). D'autres font état de troubles du métabolisme énergétique qui entraveraient le bon fonctionnement des transports actifs d'ions, en particulier du sodium (BRINKMAN (1962) -29-). On sait en effet le rôle primordial que joue l'A.T.P. en tant que fournisseur de l'énergie nécessaire au maintien des propriétés actives de la membrane du neurone. Or, dès 1967, GHIZARI -92- a pu montrer, dans les neurones du cortex de souris irradiées globalement à 125, 250 et 500 R, une baisse nette de l'activité de $l'ATP_{ase}$, mais n'apparaissant que 24 heures après irradia-

tion. OLKOWSKI et al.(1972) -174- ont vu depuis (dans les neurones de la moëlle épinière de souris irradiées globalement à la dose de 636 R) une baisse immédiate et forte de l'activité de l'ATPase, tant dans le noyau que dans le cytoplasme et PAUSESCU et al (1972) -183- ont mis en évidence, dans des neurones de chiens irradiés globalement à 300 et 600 rads, une diminution nette des quantités d'ATP synthétisées dans le noyau et dans des fractions subcellulaires du cytoplasme (mitochondries), 24 heures après irradiation.

Ces résultats récents et concordants viennent confirmer des hypothèses plus anciennes émises par BACQ et ALEXANDER (1963) -19-, BACHOFER et al.(1964) -17- et semblent prouver que l'irradiation affecte bien le métabolisme des acides adénosine-phosphoriques privant ainsi la cellule nerveuse de sa principale source d'énergie.

Dans cette hypothèse, de nombreuses opérations métaboliques devraient se trouver modifiées. Les premières recherches menées dans ce domaine n'ont apporté que des résultats négatifs : les réactions de synthèse et de dégradation moléculaire ne paraissaient atteintes que si les doses d'irradiation et les débits étaient très élevés et après des délais dépassant 24 heures (BROWNSON et al. (1964) - 32-, YAMAMOTO (1964) -240-). Mais avec des méthodes d'investigations nouvelles, quelques preuves à l'appui d'une perturbation du cycle tricarboxylique et de la glycolyse anaérobie et aérobie du neurone, viennent d'être apportées (MANOCHA et OLKOWSKI (1971) -151-, PAUSESCU et al (1973) -185-). De plus, la microscopie électronique et l'autoradiographie ont fourni de nouveaux résultats, en harmonie avec les données biochimiques récentes et qui nous paraissent rejoindre les observations que nous présentons dans le cadre de ce travail. Il s'agit de modifications intervenant dans la chromatine du noyau du neurone,

qui perd son homogénéité et se met en mottes ("clumping" des anglo-saxons). Ceci traduirait un ralentissement des synthèses nucléaires (ADN, ARN, autres protéines nucléaires) et par voie de conséquence, une perturbation de tout le métabolisme cellulaire. (Notons que des travaux plus anciens de CASTER et al. (1958) -41-, et TARMAS (1962) -226- font déjà état de diminution précoce des quantités d'ADN et d'ARN synthétisées dans les neurones du système nerveux central après irradiation globale de rats et de lapins à 150 et 700 R).

De tels résultats, s'ils se confirmaient, apporteraient des éléments majeurs dans l'interprétation des troubles de l'activité unitaire que nous avons observés, à la réserve près que nous connaissons encore mal le rôle du noyau dans les propriétés et manifestations bioélectriques du neurone.

d) Rôle des médiateurs chimiques

Ayant constaté par l'étude des réflexes mono et polysynaptiques du chat irradié, une hyperpolarisation des éléments post-synaptiques, CARREGAL (1966) -39- pense que les déséquilibres ioniques ne sont pas suffisants pour provoquer les changements observés au niveau de la synapse. Ces changements seraient plutôt dus à des modifications intervenant au niveau des neurotransmetteurs chimiques.

En effet, LAGRUTTA et ABBADESSAS (1967) -135- après irradiation céphalique à 1000 rads ont montré une augmentation de l'activité de l'acétylcholinestérase dans le cervelet et le cortex du lapin et MALETTA et al. (1967) -150- ont fait le même type d'observation dans le cortex moteur, l'hypothalamus et le tronc cérébral du rat irradié globalement

aux rayons X, à la dose de 450 rads. Mais MTSKHVETADZE et KUCHERENKO (1968) -163-, (1970) -164-, qui étudient à la fois la réponse électrique du ganglion cervical supérieur du chat et les quantités de médiateurs chimiques libérées obtiennent des résultats plus complexes : ils observent 15 à 20 minutes après irradiation globale à 800 rads une facilitation passagère de la réponse, bientôt suivie (60 à 70 minutes plus tard) d'une inhibition, avec diminution de l'activité de l'acétyl cholinestérase et augmentation du taux d'acétyl choline. Ces troubles seraient dus, selon les auteurs, à l'altération des zones chémoréceptrices de la fibre post-ganglionnaire. CHERKASOV et al. (1969) -42- qui étudient la réponse obtenue au niveau des synapses axo-dendritiques des neurones corticaux de la première couche, après stimulation locale (chez le rat irradié globalement à 800 R), voient que la réponse constituée par la sommation de P.P.S.E, augmente dans les heures qui suivent l'irradiation et formulent l'hypothèse d'une libération accrue de neurotransmetteur. Pourtant, lors de recherches plus récentes effectuées 2 à 18 heures après irradiation globale à 500 R, TIMIRAS et al. (1971) -228- ne constatent pas de différence dans les concentrations en acétyl choline et acétyl cholinestérase, dans le cortex et le cervelet du rat.

En résumé, les résultats apportés par les travaux antérieurs sont très contradictoires et il serait hasardeux de conclure que les troubles du fonctionnement cellulaire que nous avons observés sont dus à des changements de concentration d'acétyl choline ou de cholinestérase.

Les données concernant d'autres médiateurs chimiques sont encore très rares. Plusieurs auteurs avaient déjà signalé une augmentation rapide des produits de dégradation des amines adrénergiques dans l'urine d'animaux irradiés

(BRINKMAN) (1962) -29-, MOROZ et al. (1962) -162-, FRANZEN et al. (1963) -74- -75-. Les travaux plus récents n'ont pas permis de confirmer ces résultats. En effet, si VARAGIC et al. (1967) -234-, 24 heures après irradiation globale à 850 et 1000 R, constatent une baisse significative de la noradrénaline dans l'hypothalamus du lapin et dans des broyats de cerveau du rat, PAUSESCU et al. (1973) - I84- font l'observation contraire. Vingt quatre heures après irradiation globale de lapins, à la dose de 400 rads, ils trouvent une augmentation nette des dopa, dopamine et noradrénaline cérébrales, tandis que le taux de sérotonine diminue légèrement. HUDSON et al. (1974) -117-, dans le cortex et le cervelet de jeunes rats irradiés globalement à 500 rads, observent une augmentation à la fois de la dopamine et - à l'inverse de PAUSESCU - de la sérotonine. A l'heure actuelle, aucune donnée précise concernant les catécholamines cérébrales n'apporte d'élément d'explication aux troubles fonctionnels que nous avons observés.

2) Troubles extrinsèques à la cellule nerveuse

On peut dès à présent écarter l'hypothèse selon laquelle la raréfaction des influx excitateurs arrivant à la cellule nerveuse aurait pour origine des troubles de la conduction nerveuse. Les travaux de GASTEIGER et CAMPBELL (1962) -85- sur les nerfs sural, saphène et vague du chat, ceux de BACHOFER (1962) -16-, BACHOFER et al. (1964) -17- sur le nerf caudal du rat, montrent que seules des doses importantes altèrent la propagation de l'influx nerveux : 6 KR au moins sont nécessaires pour entraîner un ralentissement de la vitesse de conduction. Des travaux plus récents de GAFFEY (1971) -78- sur le nerf sciatique de la grenouille montrent eux aussi que des doses

énormes (285 KR) sont nécessaires au blocage de la conduction. Pourtant KROEBEL (1961) -134-, ayant ses observations sur les effets des faibles doses, avait montré que des modifications apparaissaient sur le nerf sciatique de la grenouille dès 60 R (baisse de l'amplitude du potentiel d'action, diminution de la respiration du nerf). Mais ces effets étaient toutefois très discrets, et ne pourraient être évoqués comme preuve d'une suspension de l'arrivée des influx vers les centres supérieurs.

Par contre, on peut penser que d'autres structures cérébrales, dont le lien fonctionnel avec l'hippocampe est connu, ne jouent plus le rôle excitateur qui est le leur chez l'animal témoin. Ayant observé que l'hippocampe n'est plus à même de maintenir un rythme thêta normal, et devant les caractéristiques électroencéphalographiques de certains états (AP_{a1} notamment), nous avons été conduits à supposer que les relations entre les formations réticulées et l'hippocampe étaient modifiées. GANGLOFF et HALEY (1960) -83-, GANGLOFF (1961) -80- ont les premiers prouvé que l'irradiation agit sur les formations réticulées, en mettant en évidence un abaissement net du seuil d'éveil réticulaire après irradiation. A leur suite, MONNIER et KRUPP (1961) -159- ont avancé l'hypothèse d'une forte excitation de la F.R.M. pour expliquer la dépression de l'activité électroencéphalographique de l'hippocampe. Reprenant cette idée, GANGLOFF (1964) -81- considère que l'activation de la F.R.M. après irradiation globale résulte d'une arrivée excessive d'influx venant des récepteurs périphériques, stimulés par les rayonnements ionisants. Il aboutit à cette conclusion en constatant que les effets sur la F.R.M. ne s'observent pas en cas d'irradiation céphalique, mais seulement après irradiation globale. (Des arguments en faveur de l'excitation des récepteurs

périphériques ont d'autre part été apportés par LIVANOV et BIRYUKOVA (1958) -143- et GARCIA et al.(1963) -84-). Allant dans le même sens, des résultats obtenus récemment par notre équipe au cours d'une étude énergétique de l'E.E.G. ont montré, aux doses globales de 250 et 450 rads, une augmentation très importante de l'énergie dans les bandes de fréquences comprises entre 25 et 40 Hz, pour les formations réticulées mésencéphalique et bulbaire. Malgré l'avis opposé de MINAMISAWA et al. (1970) -155-, (1972) -156- qui attribuent, sans en faire la démonstration, la diminution d'amplitude des P.E.V. obtenus dans le C.G.L. du lapin après irradiation céphalique (250 et 500 R) à la dépression du "système réticulaire activateur ascendant" provoquée par les rayons X, les observations semblent assez convergentes pour qu'on puisse parler d'un hyperfonctionnement des formations réticulées, en particulier de la F.R.M. activatrice ascendante après irradiation. Ce fait peut-il expliquer en partie les anomalies de l'activité globale et unitaire de l'hippocampe ?

GREEN et ARDUINI (1954) -108- ont montré les premiers que la stimulation de l'aire dorso-latérale de la F.R.M. provoque l'apparition d'un rythme thêta dans l'hippocampe. Mais à leur suite, TORII (1961) -230- a prouvé que la réalité était plus complexe et qu'en particulier la stimulation de la partie ventro-médiane du tegmentum entraînait l'apparition d'ondes rapides (15-30 C/s) dans l'hippocampe. En stimulant la formation réticulée bulbaire ventromédiane, YOKOTA et FUJIMORI (1964) -241- obtiennent, non pas le rythme thêta, mais une désynchronisation du tracé hippocampique à laquelle s'ajoutent des activités rapides ; l'électroencéphalogramme offre alors une image proche de celle que nous avons décrite comme état AP_{a1}. STUMPF (1965) -225- de son côté, a bien montré que ce type de tracé

(activités rapides associées à une désynchronisation du rythme thêta) ne s'observent qu'à la suite de stimulations réticulaires nettement supraliminaires.

Il semble donc qu'un excès de messages arrivant de certains noyaux des formations réticulées empêche l'installation du thêta hippocampique et entraîne l'apparition d'un tracé désynchronisé et polymorphe, avec activités rapides. A partir de cette constatation, nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle les troubles de l'activité hippocampique que nous avons observés pourraient être partiellement attribués à cette arrivée excessive d'influx venant des noyaux des formations réticulaires auxquels il est relié (NAUTA (1958) -165-, NAUTA et al. (1958) -166-), l'hyperactivité réticulaire provoquée par l'irradiation semblant un fait bien établi.

Ajoutons qu'un tel mécanisme pourrait également perturber le fonctionnement des relations hypothalamo-hippocampiques. En ce qui concerne l'existence et le rôle de celles-ci, on sait qu'ANCHEL et LINDSLEY (1972) -14- ont décrit 2 voies reliant d'une part l'hypothalamus médian et d'autre part l'hypothalamus dorso-latéral à l'hippocampe. La stimulation de la région postéro-latérale de l'hypothalamus provoque, surtout si elle est assez forte, la désynchronisation du tracé hippocampique et quelquefois l'apparition d'un tracé composite où des activités rapides se mêlent aux ondes thêta.

D'autre part, il semble établi que les rayonnements ionisants ont sur les noyaux de l'hypothalamus, une action excitatrice. Cette action, d'abord envisagée par LIVANOV et KONDRATEVA (1958) -144-, LEBEDINSKY et NAKHIL'NITSKAYA (1958) -139-, MAIROVA (1963) -149- a été confirmée depuis

par SMIRNOVA et ANDRIANOVA (1968) -221- qui ont observé 3 heures après irradiation globale de lapins (400 R) une augmentation nette des neurosécrétions dans l'hypothalamus, indication d'une perturbation du fonctionnement hypothalamique, dont le retentissement sur l'activité hippocampique est envisageable.

L'hypothèse que nous proposons, visant à faire jouer un rôle prédominant à l'excitation de la F.R.M. provoquée par l'irradiation est en bon accord avec un certain nombre d'arguments que nous venons de rapporter, mais qui concernent tous l'activité globale de l'hippocampe. Elle trouve aussi un certain appui dans d'autres travaux, d'ailleurs moins nombreux, portant sur l'étude des activités unitaires. En effet, GOGOLAK et al. (1968) -94-, GRANTYN (1970) -102- ont montré que des stimulations réticulaires (entre les noyaux interpédonculaires et les noyaux centraux de la calotte), activaient l'arrivée d'influx inhibiteurs (et aussi excitateurs) vers les cellules hippocampiques et que les réponses inhibitrices ainsi provoquées duraient de 100 à 500 ms. Des mécanismes proches pourraient être responsables du ralentissement de la fréquence d'émission des impulsions et de la désorganisation des modes de fonctionnement cellulaires que nous avons observés. Ils ne nous semblent pas toutefois pouvoir expliquer les arrêts prolongés de l'activité spontanée qu'on imagine difficilement être sous la dépendance des circuits inhibiteurs décrits au niveau cellulaire. Sans pouvoir en faire la démonstration, nous serions plutôt tentés d'interpréter l'inhibition de l'activité spontanée des pyramidales hippocampiques, au moins dans les premières heures après l'irradiation, comme une réaction de "protection" face aux influx nombreux arrivant de la périphérie et des centres sous-corticaux, idée déjà avancée par GRAFOV et LIVANOV

pour expliquer l'effondrement de l'activité corticale observée chez l'animal irradié.

3) Modifications de l'homéostatie du milieu intérieur

La plupart des auteurs qui ont fait la démonstration de l'effet spécifique des rayonnements ionisants sur le système nerveux n'ont pas exclu pour autant que les troubles observés soient en partie dûs à la perturbation d'autres fonctions entraînant la rupture de l'équilibre physico-chimique du milieu intérieur.

a) Modifications humorales

Plusieurs équipes, utilisant les techniques de circulation croisée, ont montré qu'une irradiation à dose faible - globale ou localisée - pouvait entraîner l'apparition immédiate, dans le sang de l'animal irradié, de substances provoquant chez le sujet receveur des réactions identiques à celle de l'irradié : baisse de la pression artérielle, troubles vaso-moteurs, perturbation du sommeil paradoxal (PAINTER et al (1956) -178-, GORITONSOV et SCHERBOVA (1963) -97-, HUNT et KIMELDORF (1967) -123-, RIOTTE et al. (1969) -201-). Malgré les résultats contradictoires obtenus par GERSTENER (1957) -89- il semble bien qu'il y ait des modifications humorales dans le sang des animaux irradiés. PAINTER et al. (1956) -178- constatent une augmentation nette de l'histamine dans le sang de lapin, 1 heure 30 après irradiation globale à 500 R et FRANZEN et al. (1963) -75- font les mêmes observations 4 heures après irradiation à 800 R chez le rat. Par contre, certains auteurs ont vu une baisse de l'histamine du sang (MESSERSCHMIDT et al. (1970) -152-) ou n'ont constaté aucun change-

ment (KISS (1957) -130-). Si bien qu'on peut simplement parler dans l'état actuel des connaissances, de libération de catabolites vasodilatateurs, qui aurait pour effet la baisse précoce de pression artérielle, constatée à l'unanimité après exposition à des doses dépassant 200 rads (PAINTER, BROOKS, DUFOUR). La présence de catabolites vasodilatateurs prouve (DUFOUR (1974) -62-) que le métabolisme oxydatif est perturbé et cette hypothèse se trouve renforcée par l'observation d'une acidose métabolique qui a son maximum 2 heures après irradiation et qui est contemporaine de l'hypotension. Enfin, la nette augmentation du débit sanguin cérébral qui s'amorce dès la fin de l'exposition peut, elle aussi, être reliée à la mise en circulation précoce de catabolites vasodilatateurs.

Peut-on penser qu'il existe un lien entre les perturbations que nous avons observées au niveau de la cellule nerveuse et l'hypotension, l'augmentation du débit sanguin cérébral ou l'acidose métabolique ? A notre connaissance, on ne possède pas actuellement de données qui permettent de préciser la nature de ce lien, mais les travaux antérieurs qui décrivent les variations concomitantes de l'E.E.G. et de la circulation cérébrale, laissent penser qu'il existe (BONVALLET et al (1955) - 27 -, INGVAR (1958) -I25-).

b) Modification de la P_aCo_2

Les travaux récents de DUFOUR et COURT (1972) -60 -, DUFOUR (1974) -62 -, ont permis de mettre en évidence une baisse de la Pa CO_2, après irradiation globale à 250 et 450 rads, chez le lapin implanté en chronique. L'hypocapnie nette dès la première heure : de 29,5 à 21,5 mm de Hg en moyenne, à 450 rads, passe par un maximum vers la

3 ème heure, pour diminuer progressivement de la 5ème à la 7ème heure après irradiation. Cette hypocapnie est contemporaine d'une hyperventilation pulmonaire qui se mettrait en place pour combattre l'hyperthermie précoce. Il ne semble pas toutefois que l'hypocapnie ne dépende que de l'hyperventilation. Elle pourrait être associée à l'augmentation des échanges alvéolaires, qui serait due à l'action de certains métabolites sur les mécanismes des échanges respiratoires. Ces métabolites auraient pour effet d'augmenter la ventilation alvéolaire par action dilatatrice sur les sacs alvéolaires (DUFOUR (1974) - 62 -). De ce fait, bien qu'ayant contrôlé l'hyperventilation en utilisant une préparation mise sous respiration assistée, il est possible que nous n'ayons pas supprimé complètement l'hyppocapnie.

Or on sait que l'hypocapnie entraîne une dépression de l'activité corticale (DELL (1958) -27-) et dans certaines conditions, la suppression de l'activité unitaire (ALBE-FESSARD et al. (1970) -3-). KRNJEVIC et al. (1965) -133- ont aussi montré qu'une baisse de la pression partielle du CO_2 dans le tissu cérébral (de 33mm à 25 mm de Hg) causée par une hyperventilation, entraînait des silences cellulaires dans les neurones du cortex du chat, l'hypocapnie ayant un net effet dépolarisant sur le potentiel de membrane. De même, KITAHATA et al.(1971) -131- ont observé que l'hyperventilation avait un effet inhibiteur sur certaines cellules de la moëlle épinière du chat. Bien que l'hypocapnie ait sur l'activité spontanée des neurones du système nerveux central des effets encore peu connus, on peut penser qu'elle est au nombre des causes qui entraînent le ralentissement général de la fréquence d'émission des potentiels d'action et la perturbation des modes de fonctionnement cellulaires, surtout de ceux qui

montrent une organisation rythmique des décharges. Si on admet que la baisse de la $P_a Co_2$ a un effet dépolarisant sur la membrane, cet effet ne peut que s'additionner à ceux que nous avons décrits dans les pages qui précèdent, et ajoute du poids à l'hypothèse que nous proposerons pour conclure cette discussion.

c) Modifications neurovégétatives

Plusieurs auteurs ont pu mesurer le taux d'adrénaline et de noradrénaline dans les médullo-surrénales, soit 5 minutes après irradiation (FLEMMING (1969) -73- chez la souris irradiée globalement à 1000 R), soit 1 ou 2 heures après irradiation (GOODAL et LONG (1959) -96- chez le rat irradié à 800 R., DUCHESNE et al. (1968) -59- chez le rat irradié à 400 et 700 R). Tous ces auteurs constatent une baisse de ces hormones. Des résultats du même type ont d'autre part été obtenus pour les hormones cortico-surrénaliennes. L'irradiation a donc vidé de leur contenu les surrénales, comme l'aurait fait n'importe quel autre "choc" (BACQ et ALEXANDER (1963) -19-, ONO et al. (1969) -177-). Cet effet est précoce, il se dissiperait dans les 6 heures qui suivent l'irradiation (bien que GRAESKAYA et SHCHEDRINA (1964) -99- aient pu l'observer chez la souris 24 heures après irradiation à 600 R), et on ne l'observe que si l'hypothalamus est intact (BACQ et al. (1960) - 18 -).

Peut-on considérer qu'après irradiation, l'organisme soit en état de "choc", au sens habituel du terme ? Les résultats récents fournis par les mesures de pression artérielle et de débit sanguin cérébral ne permettent pas de retenir cette explication. En effet, la libération massive de catabolites vasodilatateurs , dont l'action

s'oppose à celle de l'adrénaline et de la noradrénaline (DELL (1958) -54-),crée une situation bien particulière. Les modifications de l'homéostasie du milieu intérieur qui correspondent à cette situation doivent perturber le fonctionnement normal de l'encéphale, mais selon des mécanismes qui nous échappent encore.

III - CONCLUSIONS

Parmi les faits énumérés au cours de la discussion, certains nous ont paru assez bien établis et suffisamment concordants pour qu'on puisse, en les rassemblant, tenter d'interpréter les résultats que nous avons obtenus.

On a donc prouvé que l'irradiation gamma globale produit sur l'activité des cellules pyramidales de l'hippocampe un effet net et d'apparition précoce. Cet effet pourrait s'exercer selon plusieurs modalités :
- tout d'abord, des troubles du métabolisme énergétique provoqueraient un déséquilibre ionique entraînant une faible dépolarisation du potentiel de membrane, dont l'effet excitateur (ECCLES (1964) -63-) s'exercerait sur l'ensemble des neurones cérébraux. Il s'en suivrait une augmentation générale de l'activité des structures corticales et sous-corticales, encore accrue par l'arrivée de nombreux influx venant des récepteurs périphériques, eux-aussi stimulés par l'irradiation. On comprendrait ainsi que certains auteurs aient pu voir une excitation des neurones immédiatement après irradiation (COOPER et KIMELDORF) ou des états d'hyperactivité comportementale (COURT) bientôt suivie d'adynamie et d'hypotonie tandis qu'apparaît un tracé électroencéphalographique de "sommeil" anormal et les perturbations de l'activité unitaire que

nous avons pu constater, à partir de H + 2.

- Cette phase d'hyperactivité serait suivie, dans l'hippocampe, d'une inhibition relative de l'activité spontanée, marquée par le ralentissement ou l'arrêt total de l'émission des potentiels d'action, l'apparition plus fréquente des modes de fonctionnement cellulaires où aucune organisation temporelle des décharges n'est décelable et la raréfaction de ceux qui supposent une arrivée d'influx excitateurs nombreux et synchrones. Ces anomalies pourraient être attribuées à la fois aux changements des propriétés physico-chimiques du neurone, et par analogie avec des situations expérimentales connues, à l'intervention de mécanismes régulateurs, dont l'entrée en jeu serait une réponse à l'activité excessive de certaines structures sous-corticales, reliées fonctionnellement à l'hippocampe.

- Dans le même temps, l'organisme tout entier répond à l'agression qu'a constitué pour lui l'irradiation. Il en résulte des troubles tels que baisse de la pression artérielle, hypocapnie, libération de catabolites vaso-dilatateurs, qui ne peuvent pas rester sans influence sur l'activité unitaire de l'hippocampe, mais dont nous sommes loin d'avoir saisi toutes les modalités d'action.

C'est avec prudence que nous proposons ce schéma général, qui doit être considéré comme une hypothèse de travail. Il a été bâti à partir des connaissances les mieux établies, mais nous sommes conscients que bien des paramètres restent inconnus et qu'il faudrait accroître le nombre des résultats et les diversifier. Il serait souhaitable de continuer ce travail en pratiquant des irradiations à doses faibles, inférieures à 250 rads, pour lesquelles les effets sur le système nerveux pourraient être plus spécifiques.

CONCLUSIONS GENERALES

Les effets d'une irradiation gamma globale non léthale sur l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe dorsal ont été étudiés chez le lapin.

- Dans un premier temps, l'activité unitaire des cellules pyramidales des champs CA_1 et CA_4 a été enregistrée extracellulairement chez l'animal témoin. Les résultats ont été analysés au moyen d'une méthode d'analyse statistique. En proposant un classement des divers modes de fonctionnement cellulaires observés et en mesurant avec quelle fréquence ces modes apparaissent en fonction de l'état de vigilance, nous avons essayé de décrire avec précision les caractéristiques de l'activité spontanée des neurones hippocampiques, sur laquelle les données étaient jusqu'à présent très fragmentaires.

- Dans un second temps, des enregistrements ont été effectués dans des conditions expérimentales identiques, chez des animaux irradiés globalement aux doses moyennes absorbées de 250 et 450 rads (délivrées au débit constant de 14 rads/ mn). L'activité électroencéphalographique de l'hippocampe présente de nombreuses anomalies (ondes lentes, pointes-ondes, déformation du rythme thêta) en fonction desquelles ont été distingués plusieurs états pathologiques qui ont servi de cadre au classement des données, soumises ensuite aux méthodes de traitement déjà utilisées pour les données témoins.

Les résultats obtenus permettent d'affirmer que les

caractéristiques statistiques de l'activité unitaire sont modifiées par l'irradiation. Les troubles apparaissent dès le début de l'observation soit 2 heures environ après la fin de l'exposition, ils sont du même type dans les deux champs cellulaires explorés. Le tableau général est celui d'une inhibition relative de l'activité spontanée, marquée par le ralentissement ou l'arrêt total de l'émission des potentiels d'action, l'apparition plus fréquente des modes de fonctionnement cellulaires où aucune organisation temporelle des impulsions n'est décelable et la raréfaction de ceux où les structures de décharges supposent l'arrivée d'influx excitateurs nombreux et synchrones.

Ces perturbations, observées à 450 rads, sont déjà visibles à 250 rads, mais elles sont moins accentuées. L'action des rayonnements ionisants semble moins forte, mais plus constante quand la dose absorbée est plus faible et on peut parler d'effet de dose.

. Au terme des 10 heures d'observation qui suivent la fin de l'irradiation, aucune restauration de l'activité spontanée n'apparaît à 450 rads. A 250 rads, certains indices comme les proportions plus faibles de cellules très inhibées, autorisent à parler d'une reprise de l'activité, qui reste très pathologique.

Une interprétation des résultats est proposée. Elle fait intervenir des troubles précoces du métabolisme énergétique de la cellule et des propriétés physico-chimiques de sa membrane, provoquant une faible dépolarisation du potentiel de membrane. Une telle action, excercée sur l'ensemble des neurones, entraîne une augmentation générale de l'activité cellulaire des centres corticaux et sous-corticaux. Par analogie avec des situations expérimentales connues, on a pensé que des mécanismes régulateurs pour-

raient ensuite intervenir, en réponse à l'activité excessive de certaines structures mésencéphaliques et diencéphaliques, dont le lien fonctionnel avec l'hippocampe a été établi. Si bien que les anomalies de l'activité unitaire auraient des causes à la fois intrinsèques (atteintes structurales et métaboliques du neurone) et extrinsèques (modification des quantités d'influx afférant à la structure). Par ailleurs, des changements se produisent dans l'homéostasie du milieu intérieur et doivent probablement avoir une influence indirecte sur l'activité électrique de l'hippocampe, mais elle s'exerce selon des modalités qui nous restent pour la plupart inconnues.

On ne peut, dans l'état actuel de nos connaissances, que proposer des hypothèses sur les mécanismes qui sont à l'origine des troubles de l'activité spontanée unitaire de l'hippocampe que nous avons observés. Mais nos résultats mettent clairement en évidence que le système nerveux central réagit au niveau cellulaire à des irradiations globales et pour des doses absorbées nettement subléthales.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AKOPYAN, S.A., BAKLAVADZHYAN, O.G., GRIGORYAN, S.S.
The bioelectric activity of various structures of the rabbit brain under the combined action of radio-acceleration and iradiation.
Biol. Zh. Arm., SSSR, 1970, 23, 10, 3-12.

2 - ALAJOUANINE, T.
Les grandes activités du rhinencéphale.
Vol. 1 - Anatomie du rhinencéphale.
Vol. 2 - Physiologie et pathologie du rhinencéphale.
MASSON et Cie, Paris, 1961.

3 - ALBE-FESSARD, D., BESSON, J.M., ABDELMOUMENE, M.
Action of anesthetics on somatic evoked activities.
Anesth. Neurophysiol., 1970, 8, 1, 129-164.

4 - ALEKSANDROVSKAYA, M.M.
The effect of small doses of X rays on the morphology of the central nervous system of animals.
In : "Works of the all union conference on medical radiobiology - Experimental radiology".
Traduction américaine. AEC - tr - 3661. 1957. 1, 102-112.

5 - ALEKSANDROVSKAYA, M.M.
Some data on the effects of ionizing radiation on the central nervous system of animals.
IZD. AKAD. NAUK, SSSR, Moscow, 1958, 4, 211.

6 - ALTMAN, J., NICHOLSON, J.L.
Cell pyknosis in the cerebellar cortex of infant rats following low-level X-irradiation.
Radiation Res.,1971, 46, 3, 476-489.

7 - ANAN'EV, V.M., KOGAN, A.M., NAZAROV, V.A.
Electrophysiological investigation of changes in cortical activity of rabbits after whole-body exposure to ionizing radiation.
Bull. Exp. Biol. Med., 1968, 65, 6, 619-622.

8 - ANDERSEN, P.
Interhippocampal impulses.
I. Origin, course and distribution in cat, rabbit, and rat.
Acta Physiol. Scand., 1959, 47, 63-90.

9 - ANDERSEN, P., BRULAND, H., KAADA, B.R.
Activation of the field CA_1 of the hippocampus by septal stimulation.
Acta Physiol. Scand., 1961, 51, 29-40.

10 - ANDERSEN, P., ECCLES, J.C.
Inhibitory phasing of neuronal discharges.
Nature, 1962, 196, 645-647.

11 - ANDERSEN, P., LOMO T.
Mode of activation of hippocampal pyramidal cells by excitatory synapses on dendrites.
Exp. Brain Res. 1966, 2, 247-260.

12 - ANDERSEN, P., BLISS, T.V.P., SKREDE, K.K.
Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways.
Exp. Brain Res., 1971, 13, 222-238.

13 - ANDY, O.J., AKERT, K.
Seizure patterns induced by electrical stimulation of hippocampal formation in cat.
J. Neuropath. Exp. Neurol., 1955, 14, 198-213.

14 - ANCHEL, H., LINDSLEY, D.B.
Differentiation of two reticulo-hypothalamic systems regulating hippocampal activity.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1973, 32, 209-266.

15 - ARDUINI, A., POMEIANO, O.
Modificazioni dell'acttività di singoli unita' dell' ippocampo par stimulazioni olfattorie.
Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1954, 30, 490-491.

16 - BACHOFER, C.S.
Radiation effects on the bioelectric activity of nerves.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation". (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds).
ACADEMIC PRESS, New-York, 1962, 573-596.

17 - BACHOFER, C.S., GAUTEREAUX, M.E., KAACK, S.M.
Relative sensitivity of isolated nerves to ^{60}CO gamma rays.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiations".
2nd Intern. Symposium, Los Angeles. 1963.
(HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds.)
Little Brown, Boston, 1964, 221-242.

18 - BACQ, Z.M., SMELIK, P.G., GOUTIER-PIROTTE, Mc.RENSON, J.
Effects of the destruction of hypothalamus on the suprarenal response of the rat to total-body irradiation.
Brit. J. Radiol., 1960, 83, 618-621.

19 - BACQ, Z.M., ALEXANDER, P.
Fundamentals of radiobiology.
PERGAMON PRESS, London, 1963.

20 - BARONNE, R., PAVAUX, C., BLIN, P.C., CUQ, P.
Atlas d'anatomie du lapin.
MASSON, Paris, 1973.

21 - BASSANT, M.H., COURT, L., DUFOUR, R., CASSAN M., AVARGUES, M., LAGET, P., EMOND, P., HILLION, H.
Analyse harmonique de l'activité électrique spontanée de l'hippocampe dorsal chez le lapin adulte.
J. Physiol., 1969, 61, sup. 2, 207.

22 - BASSANT, M.H., COURT, L.
Méthode d'étude des processus ponctuels aléatoires. Application d'un programme d'analyse numérique à l'étude des activités unitaires et des potentiels d'action.
Rapport CEA-R 4622, 1974, FRANCE.

23 - BELUGOU, J.L., BENOIT O., LEYGONIE, F.
Décharges neuronales de l'hippocampe au cours de la veille et du sommeil.
J. Physiol., Paris - 1968,60, 399.

24 - BEN ARI, Y., LEGALLA SALLE, G.
Unit spontaneous activity in the amygdala : relation between the long term stability of the discharge and the E.E.G.
Brain Res., 1971, 32, 479-483.

25 - BENOIT, O., CHATAIGNIER, C.
Patterns of spontaneous unitary discharge in the thalamic ventrobasal complex during wakefulness and sleep.
Exp. Brain Res., 1973, 17, 348-363.

26 - BLACKSTAD, T.W.
Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination.
J. Comp . Neurol., 1956, 105, 417-536.

27 - BONVALLET, M., HUGELIN, A., DELL, P.
Sensibilité comparée du système réticulé activateur ascendant et du centre respiratoire aux gaz du sang et à l'adrénaline.
J. Physiol., 1955, 47, 651.

28 - BOVET, D., LONGO, V.G.
Action of natural and synthetic curares on the cortical activity of the rabbit.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1953, 5, 225-234.

29 - BRINKMAN, R.
Radiobiology of nervous receptors.
In : "Effects of ionizing radiation on the nervous system". Vienna, 5-9 June 1961.
I.A.E.A., Vienne, 1962, 3-9.

30 - BROOKS, P.M.
The prompt effects of whole-body irradiation at a high dose rate on the electroencephalogram of the monkeys.
Radiation Res., 1956, 4, 206-216.

31 - BROOKS, P.M., GERSTNER, H.B, SMITH, S.A.
Early hypotension induced in the rabbit by whole body X-irradiation.
Am. J. Physiol., 1956, 186, 532-536.

32 - BROWNSON, R.H., SUTER, D.B., OLIVER, J.L., INGERSOLL, E.H., BURT, D.H.
Histochimical and histological changes induced in rat by X-irradiation.
In "Response of the nervous system to ionizing radiation" (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds). 2d Inter-symposium, Los Angeles, 1963.
LITTLE, BROWN, BOSTON, 1964, 221-242.

33 - BRUST-CARMONA, H., ALVAREZ-LEEFMANS, J., ARDITTI, L.
Differential projections of septal nuclei to ventral and dorsal hippocampus in rabbits.
Exp. Neurol.., 1973, 40, 553-566.

34 - CADILHAC, J., PASSOUANT-FONTAINE, Th.
Décharges épileptiques et activité électrique de veille et de sommeil dans l'hippocampe au cours de l'ontogénèse.
Ds : Physiologie de l'hippocampe. C.N.R.S. Paris, 1962, 107, 429-441.

35 - CAJAL, S.R.Y.
Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Tome II.
MALOINE, Paris, 1911.

36 - CALVET, J., FOURMENT, A., THIEFFRY, M.
Electrical activity in neocortical projection and association areas during slow wave sleep.
Brain Res., 1973, 52, 173-187.

37 - CALVIN, H.W.
Evaluating membrane potentiel and spike patterns by experimenter-controlled computer displays.
Exp. Neurol., 1968, 21, 512-534.

38 - CALVIN, H.W.
Synaptic noise and other sources of randomness in motoneuron interspike intervals.
J. Neurophysiol., 1968, 31, 575-587.

39 - CARREGAL, E.J.A.
An investigation of acute subtle effects of moderate to low doses of radiation on synaptic mecanism.
Standford Research Institute, Menlo Park, Calif.
Report, S.R.I.A., 1966, 115.

40 - CASTER, W.O., ARMSTRONG, W.D.
Electrolyte metabolism after total body X-irradiation
Radiation Res., 1956, 5, 189-204.

41 - CASTER, W.O., REDGATE, E.S., ARMSTRONG, W.D.
Changes in the central nervous system after 700 R total body X-irradiation.
Radiation Res., 1958, 8, 92-97.

42 - CHERKASOV, V.F., NESTERENKO, V.S., KUDRYAVTSEV V.D.
Influence of ionizing radiation on the dendritic potentials.
Radiobiologiya, 1969, 9, 447-450.

43 - CHRONISTER, R.B., ZORNETZER, S.F., BERNSTEIN, J.J. WHITE, L.E.
Hippocampal theta rhythm : intra - hippocampal formation contributions.
Brain Res., 1974, 65, 13-28.

44 - CLEMENTE, C.D., RICHARDSON, H.E.
Some observations on radiation effects on the blood brain barrier and cerebral blood vessel.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation" (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds).
ACADEMIC PRESS, New-York, 1962, 573-596.

45 - COOPER, G.P.
Studies on the mechanism of the effect of ionizing radiations on the olfactory system. Final report.
College of Medecine. University of Cincinnati.
Rapport américain COO 1669 - I, 1971.

46 - COOPER, G.P., KIMELDORF, D.J.
Effects of X rays on the activity of neurons in the rat olfactory bulb.
Radiation Res., 1966, 27, 75-86.

47 - COOPER, G.P., KIMELDORF, D.J.
Responses of single neurons in the olfactory bulbs of rabbits, dogs and cats to X rays.
Rapport americain, U.S. Naval radiological defence laboratory.
AD - 630323, (USNRDL. Tr 969), 1966.

48 - COOPER, C.P., KIMELDORF, D.J.
Responses of single neurons in the olfactory bulbs of rabbits, dogs ands cats to X rays.
Experientia, 1967, 15, 2, 137-138.

49 - COURT, L.
Effets d'une irradiation gamma globale non létale sur les activités électroencéphalographiques spontanées et évoquées du lapin adulte.
Rapport C.E.A. R 3693, 1969, FRANCE.

50 - COURT, L., DUFOUR, R., BASSANT, M.H., CASSAN, M., AVARGUES, M., HILLION, H., LE CHEVALIER, J., WARME-JANVILLE, M.
Etude des activités électriques cérébrales évoquées et spontanées chez le lapin adulte soumis à une irradiation gamma globale.
4th International Congress of Radiation Research.
Evian, 28 June - 4 July , 1970.

51 - COX, D.R.
Renewal theory.
METHUEN, London, 1962.

52 - COX, D.R., LEWIS, P.A.W.
L'analyse statistique des séries d'événements.
DUNOD, Paris, 1969.

53 - DAITZ, Z.M., POWELL, T.P.S.
Studies on the connections of the fornix system.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1954, 17, 75-82.

54 - DELL, P.
Humoral effects on the brain stem reticular formations
In "Reticular formation of the brain".
BROWN, LITTLE, BOSTON, 1958, 365-370.

55 - DORMONT, J.F.
Etude des modalités de décharge des cellules du noyau ventro-latéral du thalamus : caractéristiques individuelles et homogénéité nucléaire.
Thèse de doctorat d'état, Fac. des Sciences, Orsay, 1970.

56 - DORMONT, J.F.
Patterns of spontaneous unit activity in the ventro-lateral thalamic nucleus of cat.
Brain Res., 1972, 37, 223-239.

57 - DOWDY, A.H., BENNET, L.R., CHASTAIN, S.M.
Protective action of anoxia against total body roentgen irradiation of mammals.
Radiology, 1950, 55, 879-885.

58 - DROZD, S.S., BURLAKOVA, E.V.
Excretion of ^{42}K from the tissue of organs of irradiated animals.
Biol. Nauki., 1973, 3, 56-59.

59 - DUCHESNE, P.Y., HAJDUKOVIĆ, S., BEAUMARIAGE, M.L., BACQ, Z.M.
Neurosecretion in the hypothalamus and posterior pituitary after irradiation and injection of chemical radioprotectors in the rat.
Radiation Res., 1968, 34, 585-595.

60 - DUFOUR, R., COURT, L.
Modifications de la pression artérielle, du rythme cardiaque et de la température centrale chez le lapin non anesthésié soumis à une irradiation gamma totale à la dose moyenne absorbée de 450 rads.
Note C.E.A.-N- 1562, 1972.

61 - DUFOUR, R., COURT, L.
Modifications de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la température centrale et de l'équilibre acido-basique du sang chez le lapin non anesthésié soumis à une irradiation gamma totale à la dose moyenne absorbée de 250 rads.
Note C.E.A.-N-1651, 1973.

62 - DUFOUR, R.
Contribution à l'étude de la régulation de la circulation cérébrale à l'aide des modifications fonctionnelles observées sur le lapin non anesthésié au cours de l'hypoxie, du sommeil paradoxal et après irradiation gamma globale totale sublétale.
Thèse de doctorat d'Etat.Université de Paris VI, 1974.

63 - ECCLES, J.C.
The physiology of the synapses.
SPRINGER, VERLAG, Ed; BERLIN, 1964.

64 - ECCLES, J.C., LLINAR, R., SASAKI, K.
The excitatory synaptic action of climbing fibers on the Purkinje cells of the cerebellum.
J. Physiol., 1966, 182, 268-296.

65 - EIDELBERG, E., WHITE, J.C., BRAZIER, A.B.
The hippocampal arousal pattern in rabbits.
Exp. Neurol., 1959, 1, 483-490.

66 - ELDRED, E., TROW-BRIDGE, W.V.
Neurological and EEG findings in the monkey after total body X-irradiation.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1953, 5, 259-270.

67 - ELDRED, E., TROW-BRIDGE, W.V.
Radiation sickness in the monkey.
Radiology, 1954, 62, 65-73.

68 - ESTABLE, R.F. (DE), ESTABLE-PUIJ, J.F., HAYMAKER, W.
Electron microscopy of rat cerebellar cortex following exposure to ionizing radiation.
Rapport américain : National aeronautics and space administration.
NASA - TMX - 51592, 1966.

69 - EULER, C. VON, GREEN, J.D.
Activity in single hippocampal pyramids.
Acta Physiol. Scand., 1960, 48, 95-109.

70 - EULER, C., VON, GREEN, J.D.
Excitation, inhibition and rythmical activity in hippocampal cells in rabbits.
J. Neurophysiol., 1962, 25, 209-222.

71 - EVARTS, E.V.
Activity of neurons in visual cortex of the cat during sleep with low voltage fast E.E.G. activity.
J. Neurophysiol., 1962, 25, 812-816.

72 - FERENTS, A.I.
Dynamics of the changes in the ultrastructure of a sympathetic neuron, induced by 300 R of X irradiation
Radiobiologiya, 1971, 11, 74-79.

73 - FLEMMING, K.
Neue Befunde Über die Nebennierenrinden.
Aktivität bei Ganzkörperbestrahlten Ratten.
Strahlentherapie, 1969, 137, 1, 82-87.

74 - FRANZEN, F., GROSS, H., THIELICKE, G.
Biogene Amine in Urin und Blut von Ratten nach subletaler Ganzkörperbestrahlung.
Strahlentherapie, 1963, 120, 598-610.

75 - FRANZEN, F., GROSS, H., THIELICKE, G.
Biogene Amine in Urin und Blut von Ratten nach subletaler Ganzkörperbestrahlung.
2. Mitteilung : Normabweichendes Auftreten Körpereigener Amine in den Ersten Stunden nach Strahlenbelastung.
Strahlentherapie, 1963, 122, 591-594.

76 - FUJITA, Y., SATO, T.
Intracellular records from hippocampal pyramidal cell in rabbit during theta rhythm activity.
J. Neurophysiol., 1964, 27, 1011-1025.

77 - FUMAGALLI, Z., SANTORO, A., PISANI, G.
Effet des radiations ionisantes sur l'infrastructure des neurones du noyau supra-optique du rat.
In : "Effects of ionizing radiation on the nervous system" Vienna, 5-9 June 1961.
I.A.E.A., Vienne, 1962, 361.364.

78 - GAFFEY, C.T.
Relation between R.B.E. and L.E.T. to inhibit neural impulse conduction.
Radiation Res., 1971, 47, 511-525.

79 - GALINDO, A., KRNJEVIC, K., SCHWARTZ, S.
Patterns of firing in cuneate neurons and some effects of Flaxedil.
Exptl. Brain Res., 1968, 5, 87-101.

80 - GANGLOFF, H.
Acute effects of X-irradiation on brain electrical activity in cats and rabbits.
In : "Effects of ionizing radiation on the nervous system" Vienna 5-9 June 1961.
I.A.E.A., Vienne, 1962, 123-132.

81 - GANGLOFF, H.
Hippocampal spike activity following low doses of radiation.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation" (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds.)
2d Intern-Symposium, los Angeles. 1963.
Little, Brown, Boston, 1964, 221.242.

82 - GANGLOFF, H., MONNIER, M.
Electrographic aspects of an "arousal" or attention reaction induced in the unanesthetized rabbit by the presence of a human being.
E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1956, 8, 623-629.

83 - GANGLOFF, H., HALEY, T.J.
Effects of X-irradiation on spontaneous and evoked brain electrical activity in cats.
Radiation Res., 1960, 12, 694-704.

84 - GARCIA, J., BUCHWALD, N.A., FEDER, B.H., KOELLING, R.A.
Sensitivity of the head to X-rays.
Science, 1964, 144, 1470-1472.

85 - GASTEIGER, E.L., CAMPBELL, B.
Alteration of mammalian nerve compound action potentials by beta irradiation.
In "Response of the nervous system to ionizing radiation" (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds).
ACADEMIC PRESS, New-York, 1962, 597-605.

86 - GELLHORN, E.
The influence of curare on hypothalamic excitability and E.E.G.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 697-703

87 - GERSTEIN, G.L., KIANG, Y.S.
An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons.
Biophys. J., 1960, 1, 15-28.

88 - GERSTEIN, G.L., MANDELBROT, B.
Random walk models for the spike activity of a single neuron.
Biophys. J., 1964, 4, 41-68.

89 - GERSTNER, H.B.
Failure to transit radiation induced early hypotension in rabbits connected through controlled cross-transfusion.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 95, 448-450.

90 - GESSI, T., SPENCER, W.A.
Azioni sinaptiche mediate da collaterali assoniche di cellule piramidali nell'ippocampo.
Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1971, 47, 842-844.

91 - GESSI, T., SPENCER, W.A.
Circuiti connessi a collaterali assoniche delle cellule piramidali dell'ippocampo.
Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1971, 47, 000, 20 Bis, 110.

92 - GHIZARI, E.
Effect of ionizing radiation on ATP_{ase} activity in the brain of mice.
Stud., Cercet., Biochem., 1967, 10, 137-139.

93 - GLOOR, P., VERA, C.L., SPERTI L.
Electrophysiological studies of hippocampal neurons. II. Secondary postsynaptic events and single cell un discharges.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1963, 15, 379-402.

94 - GOGOLAK, G., KLINGBERG, F., OTSUKA, Y., STUMPF, CH.
Verhalten von Hippocampus-Pyramidenzellen bei retikulärer Reizung.
Experientia, 1968, 23, 190-191.

95 - GOGOLAK, G., STUMPF, C.H., PETSCHE, H., STERC, J.
The firing pattern of septal neurons and the form of the hippocampal theta wave.
Brain Res., 1968, 7, 201-207.

96 - GOODAL, Mc. C., LONG, M.
Effect of whole body X-irradiation on the adrenal medulla and the hormones adrenaline and noradrenaline
Am. J. Physiol., 1959, 196, 1231-1237.

97 - GORITONSOV, P.D., SCHERBOVA, E.N.
On the role of humoral factors in the changes of the central neurons system in experimental radiation disease.
Patol. Fiziol. Eksp. Terap., 1963, 7, 14-19.

98 - GOTTLIEB, D.I., COWAN, W.M.
Autoradiographic studies of the commissural and ipsilateral association connections of the hippocampus and dentate gyrus of the rat.
I. The commissural connections.
J. comp. Neurol., 1973, 149, 4, 393-422.

99 - GRAEVSKAYA, B.M., SHCHEDRINA, R.N.
Disturbance in the catecholamine metabolism induced by ionizing radiation and its effects on organism reaction to radiation.
In : "Adrenaline and noradrenaline".
IZDATEL'STVO NAUKA.
GRASHCHENKOV, N.I., Moscow, 1964.

100 - GRAFOV, A.A.
The effects of acute radiation injury on the higher nervous activity of white rats.
"In Pathological Physiology of acute radiation sickness".
MEDGIZ, MOSCOU, 1958, 49-64.

101 - GRANIT, R., PHILLIPS, C.G.
Excitatory and inhibitory process acting upon individual purkinje cell of the cerebellum in cats.
J. Physiol., 1956, 133, 520-547.

102 - GRANTYN, A.
An intracellular study of hippocampal responses to reticular stimulation.
Brain Res., 1970, 22, 409-412.

103 - GRANTYN, A., GRANTYN, R.
On the functional heterogeneite of extracellular recorded hippocampal units.
Acta Biol. Med. Germ., 1971, 26, 671-680..

104 - GRASHENKOV, N.I.
Morphologic and pathologic signs of the response of nervous system to ionizing radiation.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation" (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds).
ACADEMIC PRESS, New-York, 1962, 297-311.

105 - GREEN,J.D.
The hippocampus.
In : Handbook of Physiology, I. Neurophysiology.
(FIELD, J., MAGOUN, H., HALL, W.E., Eds).
WILLIAMS and WILKINS, Baltimore, 1960, 1373-1389.

106 - GREEN, J.D.
The hippocampus
Physiol. Rev., 1964, 44, 561-608.

107 - GREEN, J.D., ARDUINI, A.
Rhinencephalic responses to afferent stimulus.
19th. International Physiological Congress Abstracts.
1953, 409-410.

108 - GREEN, J.D., ARDUINI, A.
Hippocampal electrical activity in arousal.
J. Neurophysiol., 1954, 17, 533-557.

109 - GREEN, J.D., MAXWELL, D.S., SCHINDLER, W.J., STUMPF, C.
Rabbit EEG "theta" rythm. Its anatomical source and relation to simple neurons.
J. Neurophysiol., 1960, 23, 403-420.

110 - GREEN, J.D., MAXWELL, D.S., PETSCHE, H.
Hippocampal electrical activity.
III. Unitary events and genesis of slow waves.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1961, 13, 854-867.

111 - HAGEN, C.W., SACHER, G.
Effects of X-ray on rabbits.
I. Mortality after single and paired doses.
Argonne National laboratory Report. CH. 3754., 1946.

112 - HAGEN, C.W., ZIRKLE, R.E.
Comparative biological action of cyclotron, fast-neutron and X rays.
I. Lethal action on mice and rabbits.
University of Chicago, Metallurgical laboratory Report. CH. 3903. 1950.

113 - HALEY, T.J.
Change induced in brain activity by low doses of X-irradiation.
In : "Effects of ionizing radiation on the nervous system". Vienna, 5-9 June 1961.
I.A.E.A., Vienne, 1962, 179-185.

114 - HENSHAW, P.S.
General survey - Fonctionnal changes in the nervous system induced by ionizing radiation.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation" (HALEY, T.J., SNIDER, R.S. Eds).
ACADEMIC PRESS New-York, 1962, 489-502.

115 - HJORTH - SIMONSEN, A.
Some intrinsic connections of the hippocampus in the rat : an experimental analysis.
J. Comp. Neurol., 1973, 147, 145-162.

116 - HOBSON, A.J., MAC CARLEY, R.W.
Neural activity in sleep. An annoted Bibliography.
Los-Angeles Brain Information service. 1971.

117 - HUDSON, D., VALCANA, T., TIMIRAS, P.S.
Effects of X-irradiation on monoamine metabolism in the developping rat brain.
Radiation Res., 1974, 59, 278.

118 - HUG, O.
Hypotheses on the effect of ionizing radiation on the nervous system.
In : "Effects of ionizing radiation on the nervous system" Vienna, 5-9 June 1961.
I.A.E.A., Vienne, 1962, 489-495.

119 - HUGGINS, W.H.
Signal flow graphs and random signals.
Proc. I.R.E., 1959, 45, 1, 74-86.

120 - HU JEN, I.
Effects of a single dose of whole-body irradiation on the synapses of the spinal cord of mouse.
Acta Anat. Sinica., 1966, 9, 1, 30-35.

121 - HUNT, E.L., KIMELDORF, D.J.
Evidence for direct stimulation of the mammalian nervous system with ionizing radiation.
Science, 1962, 137, 857-859.

122 - HUNT, E.L., KIMELDORF, D.J.
Arousal reactions with a brief partial and whole-body X rays exposure.
Nature, 1963, 200, 536.

123 - HUNT, E.L., KIMELDORF, D.J.
The humoral factor in radiation induced motivation.
Radiation Res., 1967, 30, 404-419.

124 - HYVARINEN, J.
Analysis of spontaneous spike potential activity in developping rabbit diencephalon.
Acta Physiol. Scand., 1966, 68, Supp. 278,1-68

125 - INGVAR, D.H.
Cortical state of excitability and cortical circulation.
In "Reticular formation of the brain".
BROWN, LITTLE, Ed., BOSTON, 1958, 381-408.

126 - JONG, R.H. (DE), ROBLES, R., MORIKAWA, K.I.
Actions of immobilizing drugs on synaptic transmission.
Exp. Neurol., 1968, 21, 213-218.

127 - JUNG, R., KORNMÜLLER, A.E.
Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potential-Schwankungen aus subcorticalen Hirngebieten.
Arch. Psych. Nervenkr., 1938, 100, 1.30.

128 - KANDEL, E.R., SPENCER, W.A.
Excitation and inhibition of single pyramidal cells during hippocampal seizure.
Exp. Neurol., 1961, 4, 162-179.

129 - KANDEL, E.R., SPENCER, W.A., BRIENLY, F.J.
Electrophysiology of hippocampal neurons.
II. After potentials and repetitive firing.
J. Neurophysiol. 1961, 24, 243-259.

130 - KISS, J.
Ionisierende Strahlenwirkung und Histamin-Freisetzung.
Strahlentherapie, 1957, 104, 624-627.

131 - KITAHATA, L.M., TAUB, A., SATO, L.
Lamina specific suppression of dorsal horn unit activity by nitrous oxide and hyperventilation.
J. Pharmacol., Exp. therap., 1971, 176, 101-108.

132 - KOROL'KOVA, T.A.
Electrophysiological research of the effect of ionizing radiation on the functional state of normal and pathological cerebral cortex.
Ta vyssh. nervn. deyat., SSSR, 1959, 3, 121-135.

133- KRNJEVIĆ, K., RANDIĆ, M, SIESJÖ, B.K.
Cortical CO_2 tension and neural excitability.
J. Physiol., 1965, 176, 105-122.

134 - KROEBEL, W., VANSELOW, K.
The effective mechanism of nerve damage from ionizing radiation at low doses.
Atomkernenergie, 1961, 6, 385-396.

135 - LAGRUTTA, G., ABBADESSA, S., AVELLONE, S., NATALE E., Di GREGORIO, I., MONTALBANO, M.E., ORTOLANI, E.A., ZAGAMI, M.T.
Action of ionizing radiations on some biochemical and bioelectrical activities of the central nervous system.
Arch. Fisiol., 1967, 65, 271-312.

136 - LAMARRE, Y., RAYNAUD, J.P.
Rhythmic firing in the spontaneous activity of centrally located neurons. A method of analysis.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1965, 18, 87-90.

137 - LEBEDINSKY, A.V., GRIGORIEV, U.G., DEMIRCHOGLYAN, G.G.
On the biological effects of small doses of ionizing radiation.
Atom. Energ. SSSR, 1958, 5, 3, 310-320.

138 - LEBEDINSKY, A.V., GRIGORIEV, U.G., DEMIRCHOGLYAN, G.G.
On the biological effects of small doses of ionizing Radiation.
In : Proceedings of the second United Nations international conference on the peaceful uses of atomic energy. Geneva, 1958.
UNITED NATIONS, New-York, 1958, 22, 17-28.

139 - LEBEDINSKY, A.V., NAKHIL'NITSKAYA, Z.N.
Effects of ionizing radiation on the nervous system.
ELSEVIER, Amsterdam, 1963.

140 - LIDSKY, T.I., LEVINE, M.S., MAC GREGOR, S.
Hippocampal units during orienting and arousal in rabbits.
Exp. Neurol., 1974, 44, 171-186.

141 - LIDSKY, T.I., LEVINE, M.S., MAC GREGOR, S.
Tonic and phasic effects evoked concurrently by sensory stimuli in hippocampal units.
Exp. Neurol., 1974, 44, 130-134.

142 - LINDOP, P.J., ROTBLAT, J.
The age factor in the susceptibility of man and animals to radiation.
I. The age factor in radiation sensitivity in mice.
Brit. J. Radiol., 1962, 35, 23-31.

143 - LIVANOV, M.N., BIRYUKOVA, D.A.
Changes in the nervous system caused by ionizing radiation.
In "Proceedings of the second United Nations international conference on the peaceful uses of atomic energy". Geneva, 1958.
UNITED NATIONS, New-York, 1958, 22, 269-281.

144 - LIVANOV, M.N., KONDRAT'EVA, I.N.
Sensitivity of the nervous system to low-level radiation.
Akad. Medits Nauk., SSSR, Moscow, 1960.

145 - LIVSHITS, N.N.
Influence of ionizing radiation on the functions of the central nervous system.
Izdatel'stvo Akad..nauk., SSSR, Moscow, 1961, 1-160.

146 - LORENTE DE NÓ, R.
Studies on the structure of the cerebral cortex.
II. Continuation of the study of the Ammonic system.
J. Psych. Neurol., Leipzig, 1934, 46, 113-117.

147 - MAC FADDEN, J.A.
On the lengths of intervals in a stationary point process.
J. Roy. Statist. Soc., Ser. B. 1962, 24, 364-382.

148 - MAC LARDY, T.
Hippocampal formation of the brain as detector-coder of temporal patterns of information.
Perspect. Biol. Med., 1959, 2, 443-452.

149 - MAIROVA, V.F.
Effect of X-irradiation on the neurosecretory system.
Fed. Proc. Transl., Supp. 1963, 22, 1187-1190.

150 - MALETTA, G.J., VERNADAKIS, A., TIMIRAS, P.S.
Acetylcholinesterase activity and protein content of brain and spinal cord in developping rats after prenatal X-irradiation.
J. Neurochem.,1967, 14, 647-652.

151 - MANOCHA,S.L., OLKOWSKY, Z.
Cytochemical approaches to the study of gamma-radiation injury to nervous system-response of the cerebellum of mice.
Strahlentherapie, 1971, 142, 2, 201-205.

152 - MESSERSCHMIDT, O., SEYDEWITH, V., KOSLOWSKI, L.
Investigations about combination injuries.
Strahlentherapie, 1970, 139, 724-734.

153 - MINAMISAWA, T., TSUCHIYA, T.
The effects of X rays on the hippocampal spontaneous electrical activity and visual cortical response to photic stimulus.
Nippon Igatu Hoshasen Gakkai Zasshi, 1964, 25, 8, 1040-1048.

154 - MINAMISAWA, T., TSUCHIYA, T., ETO, H.
The effects of ionizing radiation on the spontaneous and evoked brain electrical activity in rabbits.
2. The effects of X rays on the hippocampal spontaneous electrical activity.
Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1967, 27, 1243-1249.

155 - MINAMISAWA, T., SUGIYAMA, H., TSUCHIYA, T. ETO, H.
Effects of X irradiation on evoked potentials from visual system in rabbits.
J. of Rad. Res., 1970, 11, 3-4, 127-133.

156 - MINAMISAWA, T., TSUCHIYA, T., ETO, H.
Changes in the averaged evoked potentials of the rabbit during and after fractionned X irradiation.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1972, 33, 6, 591-601.

157 - MINK, W.D., BEST, P.J., OLDS, J.
Neurons in paradoxical sleep and motived behavior.
Science, 1967, 158, 1335-1337.

158 - MONNIER, M., GANGLOFF, H.
Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit.
ELSEVIER, Amsterdam, 1961.

159 - MONNIER, M., KRUPP, P.
Early action of gamma radiations on electrical brain activity and behavior in the rabbit.
Exp. Neurol. 1961, 3, 419-431.

160 - MONNIER, M., KRUPP, P.
Action of gamma radiation on electrical brain activity
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation" (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds).
ACADEMIC PRESS, New-York, 1962, 607-619.

161 - MOORE, G.P., PERKEL, D.H., SEGUNDO, J.P.
Statistical analysis and functional interpretation of neuronal spike data.
Ann. Rev. Physiol., 1966, 28, 493-522.

162 - MOROZ, B.B., GROZDOV, S.P., PETROVNINA, E.N.
Data on catecholamines and their oxydation in radiation sickness.
Radiobiologiya, 1962, 2, 543-547.

163 - MTSKHVETADZE, A.V., KUCHERENKO, T.M.
Direct and mediated influence of radiation on the transmission of excitation in the upper cervical sympathetic ganglion of the cat.
Radiobiologiya, 1968, 6, 4, 624-627.

164 - MTSKHVETADZE, A.V.
Influence of ionizing radiation on the presynaptic terminals.
Radiobiologiya, 1970, 10, 1, 130-132.

165 - NAUTA, W.J.H.
Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat.
Brain, 1958, 81, 319-340.

166 - NAUTA, W.J.H., KUYPERS, H.G.
Some ascending pathways in the brain stem reticular formation.
In "Reticular formation of the brain".
LITTLE, BROWN, Ed. Boston, 1958, 3-30.

167 - NODA, H., MANOHAR, S., ADEY, W.R.
Spontaneous activity of cat hippocampal neurons in sleep and wakefulness.
Exp. Neurol., 1969, 24, 217-231.

168 - NODA, H., MANOHAR, S., ADEY, W.R.
Correlated firing of hippocampal neurons pairs in sleep and wakefulness.
Exp. Neurol., 1969, 24, 232-247.

169 - NODA, H., ADEY, W.R.
Firing variability in cat association cortex during sleep and wakefulness.
Brain Res., 1970, 18, 513-526.

170 - NODA, H., ADEY, W.R.
Changes in neuronal activity in association cortex of the cat in relation to sleep and wakefulness.
Brain Res., 1970, 19, 263-275.

171 - O'KEEFE, J., NADEL, L.
The hippocampus in pieces and patches
In "Essays on the nervous system".
BELLAIRS, M.R., GRAY, E.G., Ed. Oxford University Press, 1974.

172 - OLDS, J., HIRANO, T.
Conditioned responses of hippocampal and other neurons.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1969, 26, 159-166.

173 - OLDS, J., DISTERHOFT, J.F., SEGAL, M., KORNBLITH, C.L. HIRSH, R.
Learning centers of rat brain mapped by measuring latencies of conditionned unit respons.
J. Neurophysiol., 1972, 35, 202-219.

174 - OLKOWSKI, Z., MANOCHA, S.L., BOURNE, G.H.
Response of motoneurones of the spinal cord to gamma irradiation. A cytochemical study.
Strahlentherapie, 1972, 143, 2, 202-210.

175 - OLMSTEAD, C.E., BEST, P.J., MAYS, L.
Neural activity in the dorsal hippocampus during paradoxical sleep, slow wave and waking.
Brain Res., 1973, 60, 381-391.

176 - ONO, Y.
Electroencephalographic studies on the effects of ionizing radiation to the central nervous system.
Nipp. Acta Radiol., 1965, 25, 5, 325-336.

177 - ONO, Y., TSUYA, A. KAWAKAMI, M.
Effects of head irradiation on paradoxical sleep (E.E.G. after reaction) in the rabbit.
Radiation Res., 1959, 38, 365-378.

178 - PAINTER, E.E., PROSSER, C.L., MOORE, M.C.
Physiological observations on rabbit exposed to single doses of X rays.
In : "Biological effects of external X and gamma radiation".
Rapport américain. Oak Ridge laboratory.
TID - 5220, 2, 1956, 147-181.

179 - PARMEGGIANI, P.L.
On the functional significance of the hippocampal theta rythms.
Prog. Brain. Res., 1967, 27, 413-441.

180 - PASSOUANT, P., PASSOUANT-FONTAINE, Th., CADILHAC, J.
Hippocampe et réaction d'éveil.
C.R. Soc. Biol., 1955, 149, 164-166.

181 - PASSOUANT, P., CADILHAC, J.
Physiologie normale et pathologique de l'hippocampe.
Ds : "Les grandes activités du rhinencéphale".
(ALAJOUANINE).
MASSON et Cie, Paris, 1961, vol. 2, 145-189.

182 - PASSOUANT, P., CADILHAC, J.
Les rythmes thêta hippocampiques au cours du sommeil.
Ds : "Physiologie de l'hippocampe" CNRS. Paris, 1962, 107, 331-345.

183 - PAUŞESCU, E., PAUN, C., CHIRVASIE, R., TEODODIU, T.
Effects of total exposure to ^{60}CO gamma radiation on cerebral energy producing and transfering systems
Strahlentherapie, 1972, 144, 3, 370-376.

184 - PAUŞESCU, E., CHIRVASIE, R., TEODODIU, T.
Early effects of ^{60}CO gamma radiation on cerebral catecholamines, serotonine and related compounds.
Strahlentherapie, 1973, 145, 1, 76-82.

185 - PAUŞESCU, E., TEODOSIU, T., PAUŞESCU, M.
Effects of total exposure to ^{60}CO gamma radiation on cerebral water electrolyte metabolism.
Radiobiol. Radiother ., 1973, 14, 5, 603-611.

186 - PERKEL, D.H., GERSTEIN, G.L., MOORE, G.P.
Neuronal spike trains and stochastic point process.
I. the single spike trains.
Biophys. J., 1967, 7, 391-418.

187 - PERKEL, D.H., BULLOCK, T.H.
Neural coding.
Neurosciences Research Prog. Bull., 1968, 6 , 3 , 242-305.

188 - PERNIER, J., GERIN, P.
Traitement sur calculateur de l'activité unitaire : réalisations pratiques.
Biomed. Com., 1970, 1, 307-327.

189 - PERNIER, J.
Organisation temporelle de l'activité neuronale spontanée du cortex cérébral.
Thèse de doctorat d'état, Université Claude Bernard Lyon, 1972.

190 - PETSCHE, H., STUMPF, C., GOGOLAK, G.
The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus.
I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1962, 14, 202-211.

191 - PFEIFFER, R.R., KIANG, Y.S.
Spike discharge patterns of spontaneous and continuously stimulated activity in the cochlear nucleus of anesthetized cats.
Biophys. J., 1965, 5, 301-315.

192 - POGGIO, G.F., VIERNSTEIN, L.J.
Time series analysis of impulse sequences of thalamic somatic sensory neurons.
J. Neurophysiol., 1964, 27, 517-545.

193 - POSTERNAK, J.M.
Action des rayons X et gamma sur le système nerveux.
J. Suisse de médecine, 1962, 92, 1177-1190.

194 - POSTERNAK, J.M., TINGUELY, H., FORSSMANN, W.G.
Effets d'une exposition aux rayons X sur la fonction et l'ultrastructure d'un ganglion sympathique isolé.
J. de Physiol., 1965, 57, 683-684.

195 - POPOVA, L.A., SHLYAFER, T.P.
Influence of X rays on functional activity of single hippocampal neurons.
Dokl. Akad. Nauk., SSSR, 1968, 180, 3, 758-760.

196 - PRYOR, W.H., GLENN, W.G., HARDY, K.A.
The gamma radiation LD 50 (30) for the rabbit.
Radiation Res., 1967, 30, 483-487.

197 - RAISMAN, G., COWAN, W.M., POWELL, T.P.S.
The extrinsic afferent commissural and association fibres of the hippocampus.
Brain, 1965, 88, 963-996.

198 - RAISMAN, G., COWAN, W.M., POWELL, T.P.S.
An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus.
Brain, 1966, 89, 83-108.

199 - RANK, J.B.
Studies on single neurons in dorsal hippocampus formation and septum in urestrained rats.
I. Behavioral correlates and firing repetoirs.
Exp. Neurol., 1973, 41, 461-555.

200 - RIKER, W.F., WESCOE, W.C.
Pharmacology of Flaxedil, with observations on certain analogs.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1951, 54, 373-392

201 - RIOTTE, M., CIER, A., PERRIER, H., JACQUET, P.
Sur la mise en évidence d'un facteur humoral dans les mécanismes d'enclenchement des phases rhombencéphaliques du sommeil chez le rat irradié.
C.R. Soc. Biol., 1969, 163, 1847-1850.

202 - RODIECK, R.W., KIANG, N.Y.S., MOORE, G.P.
Some quantitative methods for the study of spontaneous activity of single neurons.
Biophys., J., 1962, 2, 351-368.

203 - ROSE, M.
Der Allocortex bei tier und mensch.
J. Psycho. Neurol., 1926, 34, 1-111.

204 - ROSENTHAL, F., TIMIRAS, P.S.
Long-term changes in brain excitability and electrolytes after whole-body X irradiation in rats.
2d. International Congress of Radiation Research.
Abstracts Harrogate, Yorkshire, England, 1962, 237.

205 - SAMS, F.C., AIRD, R.B., ADAMS, G.D., ELLMAN, G.L.
Electrophysiological changes of the central nervous system in response to low-level radiation.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation".
2d. Intern. Symposium, Los Angeles, 1963. (HALEY, T.J. SNIDER, R.S., Eds).
Little, Brown, Boston, 1964, 221-242.

206 - SAMS, C.F., AIRD, R.B., ADAMS, G.D., ELLMAN, G.L.
Electrophysiological changes of the central nervous system in response to low-level X-irradiation.
Section I.
In : "Central nervous system response to low-level X irradiation".
Rapport américain - AD - 633620 - 1965.

207 - SAMS, C.F., ENDO, S., AIR, R.B., ADAMS, G.D., ELLMAN, G.L.
Level of consciousness correlations. Section II.
In : "Central nervous system response to low-level X-irradiation".
Rapport américain - AD - 633620 - 1965.

208 - SAMS, C.F., AIRD, R.B., ADAMS, G.D., ELLMAN, G.L., ENDO, S.
Possible mechanisms. Perfusion studies as a tool to explore possible membrane permeability changes. Section III.
In : "Central nervous system response to low-level X-irradiation".
Rapport americain - AD - 633620 - 1965.

209 - SAMS, C.F., AIRD, R.B., ADAMS, G.D., ELLMAN, G.L.
Possible mechanisms. Correlation of cation activity with electrophysiologic response of central nervous system to low-level radiation. Section IV.
In : "Central nervous system response to low-level X-irradiation".
Rapport américain - AD - 633620 - 1965.

210 - SAMS, C.F., ENDO, S., ADAMS, G.D., ELLMAN, G.L., AIRD R.B.
Functional response of the central nervous system of dogs to low-level irradiation.
Acta Radiol., ther ., 1966, 5, 177-184.

211 - SATO, M., AUSTIN, G.
Acute radiation effects on mammalian synaptic activities.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation".
2d Intern. Symposium, Los Angeles. 1963 (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds).
Little, Brown, Boston, 1964, 279-289.

212 - SAWYER, C.H., EVERETT, J.W., GREEN, J.D.
The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates.
J. Comp. Neurol., 1954, 101, 801-824.

213 - SCHALG, J., BEAUMARIAGE, M.L., GUILLAUME, J.
Etude de l'activité spontanée de neurones cérébraux soumis à une irradiation locale par les rayons X.
C.R. Soc. Biol., 1960, 154, 2132-2134

214 - SCHOENBRUN, R.L., CAMPEAU, E., ADEY, W.R.
Electroencephalographic and behavioral effects from X-irradiation of the hippocampal system.
In : "Response of the nervous system to ionizing radiation".
2d. Intern. Symposium, Los Angeles, 1963 (HALEY, T.J., SNIDER, R.S., Eds).
Little, Brown, Boston, 1964, 591-620 .

215 - SEGAL, M., OLDS, J.
Behavior of units in hippocampal circuit of the rat during learning.
J. Neurophysiol., 1972, 35, 680-690.

216 - SEGAL, M., OLDS, J.
Activity of units in the hippocampal circuit of the rat during differential classical conditionning.
J. Comp. Physiol. Psycho., 1973, 82, 2, 195-204.

217 - SEGAL, M., LANDIS, S.
Afferents to the hippocampus of the rat studied with the method of the retrograde transport of horseradish peroxidase.
Brain Res., 1974, 78, 1-15.

218 - SEGUNDO, J.P., NAQUET, R., ARANA, R.
Subcortical connections from temporal cortex in monkey.
Arch. Neurol. Psychiat., 1955, 73, 515-524.

219 - SEGUNDO, J.P., PERKEL, D.H., WYMAN, H., HEGSTAD, H. MOORE, G.P.
Input-output relation in computer simulated nerve cells.
Kybernetik, 1968, 4, 157-171.

220 - SHERWOOD, N.M., WELCH, G.P., TIMIRAS, P.S.
Changes in electroconvulsive thresholds and patterns in rats after X-ray and high energy proton irradiation.
Radiation Res., 1967, 30, 374-390.

221 - SMIRNOVA, N.P., ANDRIANOVA, L.A.
Disturbance of the neurosecretory function of the hypothalamus during the first hours after the influence of ionizing radiation.
Radiobiologiya, 1968, 9, 2, 194-198.

222 - SMITH, D.R., SMITH, G.K.
A statistical analysis of the continual activity of single cortical neurones in the cat unanesthetized isolated forebrain.
Biophys., J., 1965, 5, 47-74.

223 - SPENCER, W.A., KANDEL, E.R.
Intracellular recordings of hippocampal neuron response to stimulation of desafferented fornix.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1961, 13, 303.

224 - SPENCER, W.A., KANDEL, E.R.
Electrophysiology of hippocampal neurons.
III. Firing level and time constant.
J. Neurophysiol., 1961, 24, 260-270.

225 - STUMPF, C.
The fast component in the electrical activity of the hippocampus of rabbit.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1965, 18, 477-486.

226 - TARMAS, J.
Morphological and histochemical changes in the cerebral nerve cells of rabbits produced by irradiation with small doses of X.rays.
II. Nucleic acids
OTS - 1962 - 11069 (n° 3), 781-796.

227 - THOMSON-LAVERGNE, M.A.
Electro-ontogénèse de l'hippocampe dorsal chez le lapin.
Thèse de doctorat d'Etat. Université de Paris VI. 1973.

228 - TIMIRAS, P.S., ROSENBERG, L.L., SAMMET, L.L.
Electrophysiological and biochemical studiesof the effects of radiation on brain activity and development.
University of California.
Progress Report. 1970-1971.

229 - TORII, S., KAWAMURA, H.
Effects of amygdaloïde stimulation on blood pressure and electrical activity of hippocampus.
Japan J.Physiol., 1960, 10, 374-384.

230 - TORII, S.
Two types of patterns of hippocampal activity induced by stimulation of the hypothalamus and surronding parts of rabbit's brain.
Japan J. Physiol., 1961, 11, 147-157.

231 - TSUYA, A., KAWAKAMI, M., MATSUYAMA, H.
The effect of cobalt - 60 gamma radiation on the central nervous system.
Rapport américain:Defence Documentation Center for Scientific and Technical Information.
AD - 439300, 1964.

232 - TSUYA, A., KAWAKAMI, M., MATSUYAMA, H.
The effect of cobalt - 60 gamma radiation on the central nervous system.
I. Electroencephalographical studies on the different radio-sensitivity of the various parts of the brain.
Rapport américain:Defence Documentation Center for Scientific and Technical Information.
AD - 625949, 1966.

233 - TSYPIN, H.B. - GRIGORIEV, Y.G.
Quantitative measurements of the sensitivity of the C.N.S. to ionizing radiation.
Bull. Exp. Med., 1960, 49, 21-23.

234 - VARAGIĆ, U., STEPANOVIĆ, S., SVEČENSKI, N., HAJDUKOVIĆ, S.
The effect of X-irradiation on the amount of catecholamines in the heart atria and hypothalamus of the rabbit and in brain and heart of the rat.
Int. J. Radiat. Biol., 1967, 12, 113-119.

235 - VINCENT, J.D., DUFY, B., FAURE, J.M.A.
Activités unitaires recueillies dans l'hippocampe au cours de la veille et du sommeil chez la lapine chronique libre.
J. Physiol., 1968, 60, supp. 2, 568.

236 - VINOGRADOVA, O.S.
Dynamic classification of the reactions of hippocampal neurons to sensory stimuli.
Zh. Vyssh. Nerv. Deiat., 1965, 15, 3, 500-507.

237 - VINOGRADOVA, O.S., DUDAEVA A.K.
Propriétés fonctionnelles des neurones du champ CA_1 de l'hippocampe.
Zh. Vyssh. Nerv. Deiat., 1971, 21, 577-585.

238 - VINOGRADOVA, O.S., DUDAEVA, A.K.
Comparator function of the hippocampus.
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 1972, 202, 1, 486-489.

239 - WERNER, G., MOUNTCASTLE, U.B.
The variability of central neural activity in a sensory system and its implications for the central reflexion of sensory events.
J. Neurophysiol., 1963, 26, 958-977.

240 - YAMAMOTO, Y.L., FEINENDEGEN, L.E., BOND, V.P.
Effect of radiation on the RNA metabolism of the central nervous system.
Radiation Res., 1964, 21, 36-45.

241 - YOKOTA, T., FUJIMORI, B.
Effects of brain-stem stimulation upon hippocampal electrical activity, somatomotor reflexes and autonomic functions.
E.E.G. Clin., Neurophysiol., 1964, 16, 375-382.